

**Die Untersuchung des Wachstumsverlaufes
primordial kleinwüchsiger geborener Kinder
in Thüringen im Zeitraum 1992-2002.**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Susann Staps

geboren am 17.04.1983 in Gera

Gutachter

1. Prof. Dr. F. Zintl, Jena
2. Prof. Dr. E. Schleußner, Jena
3. Prof. Dr. E. Keller, Leipzig

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.06.2007

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alaninaminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
APGAR	APGAR- Index; Punkteschema für die Zustandsdiagnostik des Neugeborenen, wird 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt bestimmt, Beurteilungskriterien sind Atembewegungen, Puls, Grundtonus, Aussehen und Reflexerregbarkeit, Bewertung 0-2 Punkte je Kriterium
ASAT	Aspartataminotransferase
BMI	Bodymaßindex
CA	chronologisches Alter
CK	Kreatininkinase
d	Tag
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FSS	familial short stature, familiärer idiopathischer Kleinwuchs
ft4	freies Thyroxin
GA	Gestationsalter; Schwangerschaftsdauer
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
GG	Geburtsgewicht
GHBP	Wachstumshormon- Bindungsprotein
GHD	Growth hormone deficiency, Wachstumshormonmangel
GHRH	growth hormone releasing hormone
GHRIH	growth hormone releasing inhibiting hormone, Somatostatin
GL	Geburtslänge
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GnRH	gonadotropin releasing hormone
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	Insulin- like growth factor, (früher: Somatomedine)
IGFBP	IGF- Bindungsprotein
ISS	idiopathic short stature, idiopathischer Kleinwuchs
IUGR	intrauterine growth retardation
KA	Knochenalter
KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KG	Körpergewicht

KL	Körperlänge
KW	Kleinwuchs
LA	Längenalter
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	lutinisierendes Hormon
NFSS	non- familial short stature, nicht familiärer idiopathischer Kleinwuchs
SD	standard deviation; Standardabweichung
SDS	standard deviation score; Abweichung von der Norm in Einheiten der Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
STH	somatotropes Hormon, Somatotropin
TH	target height, genetisch determinierte Zielgröße
TORCH	Akronym für: Toxoplasmose, „other infections“, Röteln, Cytomegalie, Herpesvirus- Infektion
TRH	thyrotropin releasing hormone
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon, Thyreotropin
T4	Thyroxin
Zig	Zigaretten

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	10
2.1. Wachstum	11
2.1.1. Wachstum während und nach einer Schwangerschaft	11
2.1.1.1. Pränatales Wachstum	11
2.1.1.2. Postnatales Wachstum	12
2.1.2. Physiologie des Längenwachstums	13
2.1.2.1. Allgemeine Faktoren	13
2.1.2.2. Hormone, Insulin- like growth factors (IGF-I, IGF-II) und Bindungsproteine (IGFBP 1-3)	14
2.1.2.3. Verlauf der Wachstumshormonkonzentration	18
2.1.3. Beurteilung des Größenwachstums	20
2.1.3.1. Knochenalter	20
2.1.3.2. Target height	22
2.2. Fetale Wachstumsretardierung	24
2.2.1. Definition	24
2.2.2. Einteilung	25
2.2.3. Ätiologie	26
2.2.3.1. Fetale Faktoren	26
2.2.3.2. Plazentare Faktoren	27
2.2.3.3. Mütterliche Faktoren	27
2.2.3.4. Demographische Faktoren	29
2.2.3.5. Unklare Ursachen	30
2.2.4. Diagnostik	30
2.2.5. STH bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung	31
2.2.6. Risiken für Kinder mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung	31
2.2.6.1. Pränatale Risiken	31
2.2.6.2. Perinatale Risiken	31
2.2.6.3. Langzeitriskien	32

2.2.7.	Spontanwachstum	33
2.2.7.1.	Frühes Aufholwachstum	33
2.2.7.2.	Endgröße	34
2.2.8.	Prävention	35
2.3.	Kleinwuchs	37
2.3.1.	Definition	37
2.3.1.1.	Formen	37
2.3.2.	Einteilung	37
2.3.3.	Behandlung kleinwüchsiger SGA- Kinder mit Wachstumshormon	41
3.	Ziele der Arbeit	44
4.	Methodik	45
4.1.	Patienten	45
4.2.	Untersuchung	47
4.3.	Methoden	49
4.3.1.	Untersuchungsmethoden und Definitionen	49
4.3.2.	Datenverarbeitung und Statistik	50
4.3.3.	Orientierung an Referenzwerten	51
5.	Ergebnisse	52
5.1.	Primärdaten	52
5.1.1.	Geschlechtsverteilung	55
5.1.2.	Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtslänge, Ponderalindex und pH- Wert der Nabelarterie	56
5.1.3.	Alter der Mutter, Zigarettenkonsum und Körpergröße der Mutter	61

5.2.	Aufholwachstum	65
5.2.1.	Datenrücklauf	65
5.2.2.	Beeinflussung Aufholwachstum	68
5.3.	Untersuchung	73
5.3.1.	Alter	73
5.3.2.	Anthropometrische Messungen, TH und Knochenalterbestimmung	73
5.3.3.	Endokrinologische Diagnostik	76
5.3.4.	Laborwerte	79
5.3.5.	Diagnose und Therapie	79
5.3.6.	Syndrome	86
6.	Diskussion	88
7.	Schlussfolgerungen	100
8.	Literatur- und Quellenverzeichnis	102
9.	Anhang	111

1. Zusammenfassung

Ursachen eines primordialen Kleinwuchses können Infektionen während der Schwangerschaft, Plazentainsuffizienz unterschiedlicher Genese, exogene Noxen (Nikotin, Alkohol, Drogen) oder genetische Syndrome sein. 80-90 % der bezogen auf ihr Gestationsalter zu klein geborenen Kinder zeigen in den ersten Lebensjahren ein Aufholwachstum. Obwohl bei den Kindern, welche bis zum 4. Lebensjahr ihren Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben, in der Regel keine hormonellen Störungen nachweisbar sind, profitieren die meisten von einer Wachstumshormontherapie.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Wachstumsverlaufs primordial kleinwüchsig geborener Kinder. Unser besonderes Interesse galt dabei dem Aufholwachstum und einer eventuellen Therapie des Kleinwuchses.

Um eine repräsentative Anzahl der SGA-Geburten („small for gestational age“) in Thüringen festzustellen, wurden die Daten aus den Geburtsregistern von zwei großen Thüringer Frauenkliniken über einen Zeitraum von 11 Jahren ermittelt.

Zwischen 1992 und 2002 kamen in der Universitäts-Frauenklinik Jena und der Frauenklinik Gera insgesamt 23.321 Kinder zur Welt.

Unter diesen Neugeborenen waren 2447 lebendgeborene SGA-Kinder (10,5 %), wobei Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften ausgeschlossen wurden. SGA wurde definiert als ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und/oder eine Geburtslänge kleiner als der Mittelwert minus 2 Standardabweichungen (Voigt, 1996, tragzeitbezogen). 383 primordial kleinwüchsige Kinder (1,6 %) weisen mit einer Geburtslänge und/oder einem Geburtsgewicht $\leq -2,5$ SDS eine starke Wachstumsretardierung auf. Für 112 von ihnen konnten aktuelle Größen- und Gewichtsangaben ermittelt werden, wobei in den Auswertungen nur 108 Kinder berücksichtigt wurden, da bei 4 Kindern ein syndromales Geschehen als Ursache der Wachstumsretardierung bekannt war. Die Auswertung ergab, dass 33 Kinder (30,6 %), welche älter als 3 Jahre waren, immer noch eine Wachstumsretardierung mit einer Körperlänge $\leq -2,0$ SDS aufweisen. Bei 30 von 33 Kindern mit einem mangelhaften Aufholwachstum erfolgte in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Jena eine Nachuntersuchung, die eine gründliche Anamnese, eine anthropometrische Messung und körperliche Untersuchung sowie die Knochenalterbestimmung und verschiedene Laborkontrollen beinhaltete.

Die Aufarbeitung aller ermittelten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Mit 10,5 % liegt der Anteil der lebendgeborenen SGA-Kinder in dem erwarteten Bereich. In unserem Beobachtungszeitraum zeigt sich eine abnehmende Häufigkeit der SGA-Geburten, welche 1992 bei 14,1 % und 2002 nur noch bei 9,4 % lag. Auch ist eine hohe Frühgeburtenrate (14,0 %) bei den SGA-Neugeborenen festzustellen.

In dem großen SGA-Kollektiv zeigt sich ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von männlichen (49,9 %) und weiblichen (50,1 %) Neugeborenen, währenddessen eine Dominanz des weiblichen Geschlechts bei den stark retardierten SGA-Kindern besteht (44,1 % Jungen, 55,9 % Mädchen), welche eventuell auf eine höhere Mortalitätsrate im männlichen Kollektiv zurückzuführen ist.

Es konnte ein negativer Einfluss des Zigarettenkonsums während der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht ($r = -0,09$; $p < 0,01$) und die Geburtslänge ($r = -0,08$; $p < 0,01$) festgestellt werden.

Bei 30,6 % der ehemals stark retardierten SGA-Kinder konnte kein Aufholwachstum nachgewiesen werden. Weiterhin zeigt sich ein positiver Einfluss der Geburtslänge ($r = 0,29$; $p < 0,01$) und der genetisch determinierten Zielgröße (TH, target height) ($r = 0,49$; $p < 0,01$) auf die spätere Körperlänge.

SGA-Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, haben ein doppelt so hohes Risiko für einen Kleinwuchs als Kinder von Nichtraucherinnen. Eine zur Geburt bestehende symmetrische Wachstumsretardierung stellt ein Risikofaktor für das Ausbleiben des Aufholwachstums dar. Andere Ursachen für den bestehenden Kleinwuchs, wie ein Wachstumshormonmangel, eine neurosekretorische Dysfunktion oder chronische, internistische Krankheiten konnten bei allen untersuchten Kindern ausgeschlossen werden.

Die bei 4 Kindern diagnostizierte und therapierte latente Hypothyreose besitzt nur einen marginalen Einfluss auf den weiteren Wachstumsverlauf.

Alle 8 primordial kleinwüchsigen Kinder, bei welchen eine Wachstumshormontherapie durchgeführt wurde, profitierten von dieser und zeigen eine Annäherung ihrer Körpergröße an die Norm.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle SGA-Kinder einer sorgfältigen Überwachung im Rahmen der kinderärztlichen Vorsorge bedürfen, um die Kinder mit einem mangelhaften Aufholwachstum frühzeitig diagnostizieren und eventuell mittels Wachstumshormon therapieren zu können.

2. Einleitung

Die Pränatalmedizin mit ihren differenzierten Möglichkeiten der fetalen Zustandsdiagnostik ermöglicht heute verlässliche Aussagen über das intrauterine Wachstum des heranreifenden Kindes.

Die Diagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist so mit großer Zuverlässigkeit frühzeitig zu stellen, ungeachtet ihrer Ätiologie.

Im Gegensatz zu den diagnostischen Möglichkeiten sind die einer vorgeburtlichen Therapie nach wie vor eher eingeschränkt, so dass diese Kinder in der Regel auch mit einem entsprechenden Wachstumsrückstand zur Welt kommen.

Von besonderer Bedeutung sind deshalb Risikofaktoren, welche zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führen können und deren Prävention.

Der überwiegende Teil (80 - 90 %) holt diesen Rückstand innerhalb der ersten beiden Lebensjahre von selbst auf. Jedoch wird ein kleiner Prozentsatz (10 - 20 %) ohne Behandlung mit seiner Körpergröße die untere Norm nicht erreichen^{25, 39, 45, 50, 52, 57}. Für diese Gruppe von Kindern stehen heute unter der Voraussetzung eines rechtzeitigen Therapiebeginns qualifizierte Behandlungsoptionen, wie eine Wachstumshormontherapie zur Verfügung, so dass der Kleinwuchs in diesem Fall nicht schicksalhaft sein muss^{15, 20, 44, 68, 95}.

Neben dem Kleinwuchs existieren jedoch noch andere Langzeitriskien für diese Kinder. So kann es durch eine fetale Fehlprogrammierung zur Ausbildung einer Hormonresistenz mit langfristigen Konsequenzen, wie zum Beispiel der Entwicklung eines Diabetes mellitus kommen (Barker-Hypothese)⁵.

Aufgrund dieser nicht unerheblichen Langzeitriskien und den guten Therapiemöglichkeiten nimmt das Interesse an dieser Thematik zu.

Vor diesem Hintergrund sollte die vorliegende Arbeit erstmals für Thüringen die körperliche Entwicklung von Kindern mit ausgeprägtem primordialem Kleinwuchs erfassen, die in den Jahren 1992 bis 2002 in zwei großen Thüringer Frauenkliniken geboren wurden.

2.1. Wachstum

2.1.1. Wachstum während und nach einer Schwangerschaft

2.1.1.1. Pränatales Wachstum

Die Entwicklung nach der Konzeption wird formal in 3 Phasen gegliedert⁹³. Die Blastogenese reicht von der Konzeption bis zum 7. Tag und endet mit der Implantation im Uterus. Die sich anschließende embryonale Phase, in welcher sich weitgehend die Organogenese vollzieht und der gesamte Embryo ungefähr 5 g wiegt, erstreckt sich bis zum 56. Tag. In der darauf folgenden Fetalzeit wächst das Ungeborene dramatisch. In der letzten Fetalphase vom 140. Tag bis zur Geburt steigt das Gewicht von 50 auf 3500 g an⁹³.

Die Wachstumsregulation während der Fetalzeit ist sehr komplex und noch wenig untersucht⁹³. Der Einfluss des mütterlichen Genotyps auf das Geburtsgewicht wird auf 20 % geschätzt, wohingegen Umweltfaktoren aus der Sicht des Fetus einen geschätzten Einfluss von 60 % haben⁹³. Zusätzlich ändert sich die Wachstumsregulation in Abhängigkeit vom Gestationsalter, wobei sie besonders im 3. Trimenon durch einen vorherrschenden Effekt der Verfügbarkeit von Nährstoffen gekennzeichnet ist⁹³. Unabhängig davon sind Hormone und Wachstumsfaktoren essentiell für ein normales fetales Wachstum, da sie die Nutzung der verfügbaren Substrate durch den Fetus erst ermöglichen³⁰. Die Hauptrolle beim Fetalwachstum spielen die Insulin-like growth factors (IGF), deren Level durch die fetale Ernährung und die Insulinkonzentrationen beeinflusst werden. Das Wachstumshormon (STH) hingegen ist nicht für das fetale Wachstum verantwortlich^{16, 62}.

Ultraschalluntersuchungen gehören gegenwärtig zum Standardrepertoire der Schwangerenfürsorge. Die sonographische Anthropometrie dient einerseits dazu die Schwangerschaftsdauer (Gestationsalter, GA) abzuschätzen, andererseits soll die Beurteilung des Wachstums Hinweise auf das Befinden des Ungeborenen geben⁹³.

Die Geburt beendet die intrauterine Entwicklung und stellt den Organismus des Neugeborenen vor die Herausforderung einer Anpassung an grundsätzlich andere Gegebenheiten. Dies führt zu einem anderen Wachstumsverhalten als intrauterin⁹³.

2.1.1.2. Postnatales Wachstum

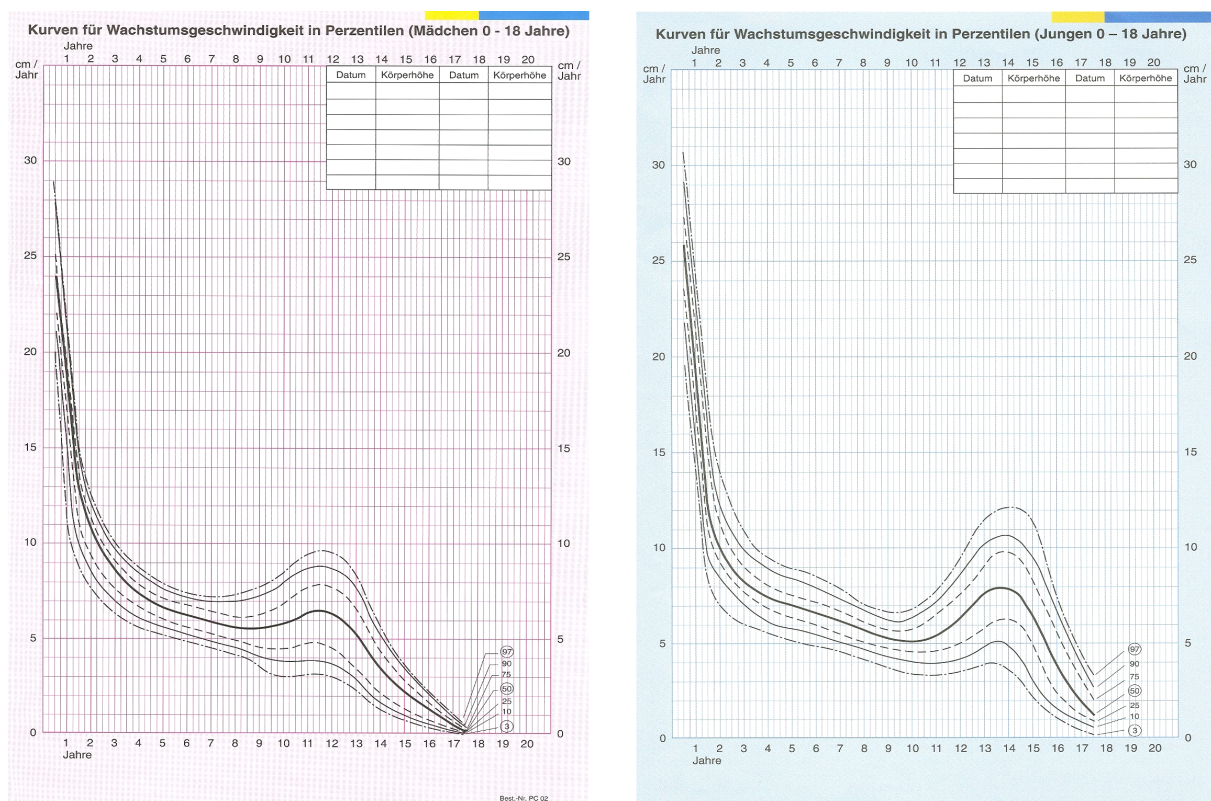
Das postnatale Wachstum während der Kindheit und Pubertät ist in erster Linie determiniert durch den Genotyp⁹³.

Die jährlichen Wachstumsraten des Größenwachstums sind während der Kindheit unterschiedlich. Die Perzentilenkurven für die Wachstumsgeschwindigkeit sind in der Abbildung 2-1 dargestellt.

Das stärkste Längenwachstum findet im 1. Lebensjahr statt, wobei die Wachstumsrate 22-25 cm/Jahr beträgt⁹⁸. Vom 2.-6. Lebensjahr werden Wachstumsraten von 6-10 cm und vom 6. Lebensjahr bis zur Pubertät von 6-5 cm gemessen⁹⁸. Im Alter von 6½-8½ Jahren kommt es zum Auftreten eines „midgrowth spurt“ (erste Streckung) mit einer zusätzlichen Wachstumsrate von 1,5 cm/Jahr⁹⁸. Ein zweiter weit ausgeprägter Wachstumsschub wird während der Pubertät beobachtet.

Dabei liegt die höchste Wachstumsrate bei Mädchen zwischen dem 11. und 12. Lebensjahr und kann bis zu 9,8 cm/Jahr betragen (im Durchschnitt 6,5 cm/Jahr). Bei Knaben findet man das Pubertätswachstum zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr. Hier sind jährliche Wachstumsraten bis 12 cm/Jahr möglich (im Durchschnitt 8 cm/Jahr)⁹⁸.

Abbildung 2-1: Perzentilenkurven für die Wachstumsgeschwindigkeit



In der Pädiatrie steht als Kriterium für die körperliche Entwicklung eines Kindes die Körperlänge sehr im Vordergrund. Ihre exakte Bestimmung sowie die Zuordnung zu bestimmten Normkollektiven ermöglicht die Feststellung des zeitgerechten sowie des gestörten Wachstums. Bei anthropometrischen Messungen von Neugeborenen und Säuglingen werden üblicherweise das Gewicht, die Körperlänge und der Kopfumfang ermittelt⁹³. Beim Säugling und Kleinkind wird die Länge im Liegen festgestellt, die Körpergröße älterer Kinder wird im Stehen bestimmt. Falls das Wiegen (auf 100 g genau) Schwierigkeiten bereitet, kann es zusammen mit der Mutter erfolgen, deren Eigengewicht im Nachhinein von dem ermittelten Wert abgezogen wird.

Die erhaltenen Werte für Größe und Gewicht werden zum Normvergleich in Perzentilenkurven eingetragen.

In diesen Kurven sind jeweils die Mittelwerte des Normkollektives als Gipfel der Gauß-Verteilung angegeben (50. Perzentile), außerdem die einfache Standardabweichung (1-Sigma-Grenze bzw. 25. und 75. Perzentile) sowie die Normgrenzen mit der 3. und 95. Perzentile (entsprechend etwa den 2-Sigma-Grenzen). Auf diese Weise kann einfach verfolgt werden, welchen Prozentrang ein Kind im Vergleich zu seinen Altersgenossen einnimmt.

2.1.2. Physiologie des Längenwachstums

Unter Wachstum versteht man im Allgemeinen eine Zunahme biologischer Größen wie zum Beispiel der Zellmasse, der Körperlänge, des Körpergewichts, der Muskelkraft oder der Sekretionsleistung von Drüsen⁷⁵.

Dabei wird die Wachstumsrate im Wesentlichen durch genetische Faktoren, verschiedene Hormone und äußere Einflüsse (Ernährung, funktionelle Ansprüche u. a.) bestimmt⁹³.

Wachstum im Sinne einer Zunahme biologischer Größen setzt intakte Stoffwechselabläufe voraus, welche wiederum von allgemeinen und speziellen Faktoren beeinflusst werden⁷⁵.

2.1.2.1. Allgemeine Faktoren

Als Basis für einen regelrechten Wachstumsprozess gilt eine ausgewogene Zufuhr von Kohlehydraten, Fett und Eiweiß, von Mineralien, Spurenelementen und Vitaminen^{75, 98}.

Psychisches Wohlbefinden zählt ebenso zu den wesentlichen Faktoren für einen ungestörten Entwicklungsablauf ⁷⁵.

Natürlich muss eine normale Wachstumspotenz des Gesamtorganismus gegeben sein und es dürfen keine angeborenen oder chronischen Störungen von Krankheitswert vorliegen oder die biologische Entwicklung über längere Zeit beeinträchtigt haben ⁷⁵.

2.1.2.2. Hormone, Insulin- like growth factors (IGF-I, IGF-II) und Bindungsproteine (IGFBP 1-3)

Bei der Realisierung des postnatalen Wachstums kommt den Hormonen eine besondere Bedeutung zu (siehe Tabelle 2-1) ⁹⁸.

Tabelle 2-1: Wachstumsförderung

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ STH○ Schilddrüsenhormone○ Insulin○ Nebennierenrindenandrogene○ Männliche und weibliche gonadale Sexualsteroid○ Wachstumsfaktoren IGF-I und IGF-II○ EGF (epidermal growth factor)○ FGF (fibroblast growth factor)○ TGF-α und TGF-β (transforming growth factors)○ PDGF (platelet- derived growth factor)○ Weitere autokrin und parakrin wirkende Wachstumsfaktoren |
|--|

Die zentrale Rolle des Wachstumshormons und die additiv-synergistische Wirkung der Schilddrüsen- und Gonadenhormone sind ebenso wie diejenigen des Insulins seit langem bekannt ⁷⁵.

Wachstumshormon (STH)

Das Wachstumshormon kommt im menschlichen Körper überwiegend in Form eines einkettigen Eiweißmoleküls mit einem Molekulargewicht von 22000 vor, welches in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert und gespeichert sowie unter dem Einfluss hypothalamischer Hormone pulsatil ins Blut abgegeben wird ³⁵.

Die zweithäufigste STH- Variante hat ein Molekulargewicht von 20000. Daneben finden sich in geringeren Mengen saure Varianten und Oligomere bis hin zu Pentameren³⁵. Die Zusammensetzung der im Plasma zirkulierenden STH- Mischung ändert sich mit der sekretorischen Aktivität des Hypophysenvorderlappens (HVL)³⁵. Menschliches Wachstumshormon zirkuliert im Plasma zwischen 25 % (20000 MW-STH) und 45 % (22000 MW-STH) gebunden an unterschiedliche Bindungsproteine, z.B. das spezifische Wachstumshormonbindungsprotein (GHBP)³⁵.

Auf der Ebene der somatotropen Zellen des HVL steht die STH-Sekretion unter dem stimulierenden Einfluss des hypothalamischen STH-Releasinghormons (GHRH) und dem inhibierenden Einfluss des hypothalamischen Somatostatins (GHRH), welches lediglich die STH-Freisetzung, jedoch nicht die STH-Synthese beeinflusst³⁵. Weiterhin kommt es zu einer Feedback- Regulation indem STH die hypothalamische GHRH-Freisetzung stimulieren oder hemmen kann³⁵.

Die beschriebene duale Kontrolle der STH-Freisetzung erzeugt die Pulsatilität der STH-Sekretion: Während bei den zirkadianen Schwankungen der Wachstumshormonkonzentration die Höhe eines Somatostatinpulses den Grad der Suppression der STH-Talspiegel steuert, wird die Höhe der STH-Spitzenkonzentrationen vom Ausmaß des GHRH-Pulses bestimmt, der die somatotropen Zellen trifft. Diese fällt umso höher aus, je geringer die gleichzeitig freigesetzte GHRH-Menge ist³⁵.

Viele Gewebe des Körpers sind Zielgewebe der Wachstumshormonsekretion, dabei sind Knorpel- und Knochen-, Leber-, Muskulatur und Fettgewebe von besonderer Bedeutung³⁵. In ihnen vollzieht sich die STH-Wirkung auf unterschiedliche Art und Weise. Eine direkte STH-Wirkung wird den antiinsulinären Effekten im Fettstoffwechsel (vermehrte Lipolyse) und Kohlenhydratstoffwechsel zugeschrieben. Während die wachstumsfördernde Wirkung (erhöhte Chondrogenese, z.B. beim Wachstum langer Röhrenknochen, Gewebswachstum, Zelldifferenzierung, Verstärkung der trophen Wirkung anderer Hormone) durch IGF vermittelt ist³⁵.

Insulin- like growth factors (IGF-I, IGF-II) und Bindungsproteine (IGFBP 1-3)

Insulin-like growth factors (früher Somatomedine genannt) sind Polypeptide, die unmittelbar wachstumsfördernd wirken^{35, 75}. IGF-I und IGF-II werden unter dem Einfluss von STH in Leber, Niere und Bindegewebe gebildet und wirken als Mediatoren des Somatotropin über spezifische Rezeptoren auf Osteoblasten,

Fibroblasten und Knorpelgewebe³⁵. Eine partielle Strukturhomologie der IGF's mit Insulin und der IGF-Rezeptoren mit dem Insulinrezeptor sind die Ursache für ihre insulinähnliche Wirkung³⁵.

Der molekulare Mechanismus für die zelluläre IGF-I-Expression wie auch die IGF-I-Sensibilität wird durch STH stimuliert, wobei lokal gebildetes IGF-I klonales Zellwachstum und letztlich im Bereich der Chondrozyten Längenwachstum ermöglicht^{35, 75, 98}.

Dieses Prinzip soll anhand der Zellen der epiphysären Wachstumsfuge verdeutlicht werden³⁵: Nach Bindung von STH an die Rezeptoren der unreifen Vorläuferzellen (z.B. Prächondrozyten) der Keimzellschicht differenzieren sich diese Zellen, werden auf IGF-I ansprechbar und exprimieren das IGF-I-Gen. Die nun in die proliferative Zellschicht gewanderten differenzierten Chondrozyten binden das lokal gebildete IGF-I an ihre IGF-I-Rezeptoren, wodurch die klonale Expansion dieser Zellreihe angeregt wird. Am Ende steht die zytoplasmatische Ausreifung der Chondrozyten in der hypertrophen Zellschicht der Wachstumsfuge³⁵.

Die Leber stellt den wichtigsten Bildungsort für IGF-I dar, indem IGF-I relativ rasch in den Hepatozyten aufgebaut und in die Blutbahn abgegeben wird, es also unmittelbar nicht zu einer nennenswerten Speicherung kommt^{75, 98}. Die IGF-I-Synthese wird auch in der Leber primär durch Wachstumshormon reguliert^{75, 98}. Dabei existiert ein negatives Feedback zur hypothalamischen Ausschüttung des growth hormone releasing hormone (GHRH) wie auch zur Hypophyse, wo eine GHRH-stimulierte STH-Sekretion gehemmt wird^{35, 75, 98}. Darüber hinaus kommt es zu einer Stimulation der hypothalamischen GHRH-Freisetzung³⁵. Die wachstumsfördernde Wirkung von IGF-I wird durch einen IGF-I-Rezeptor moderiert, welcher homolog zu dem Insulinrezeptor ist⁷⁵. Die Serumkonzentrationen des IGF-I sind altersabhängig⁷⁵. Nach der Geburt werden zunächst niedrige Werte gemessen. Die Konzentrationen steigen von dem 1. Lebensjahr bis zur Pubertät an. Während des präpubertären Wachstumsschubes kommt es zu einer besonders starken Erhöhung des IGF-I, wobei die Serumkonzentrationen 2,2 - 3-mal höher als bei Erwachsenen sind^{75, 98}. Anschließend fallen die Werte mit zunehmendem Alter wieder ab⁷⁵.

IGF-II weist in vielen Eigenschaften Parallelen zu IGF-I auf, dennoch sind einige Unterschiede hervorzuheben⁷⁵. Im Serum finden sich für IGF-II deutlich höhere Konzentrationen als für IGF-I, welche, sieht man von der frühen Säuglingsphase ab, praktisch nicht altersabhängig sind⁷⁵.

Die Wirkung von IGF-II wird nach bisherigen Kenntnissen im Wesentlichen durch den auch für IGF-I zuständigen Rezeptor ermöglicht. Andererseits wurde ein IGF-II-spezifischer Rezeptor isoliert, an den IGF-I nicht binden kann⁷⁵.

Im Serum werden IGF-I und IGF-II an spezifische Bindungsproteine (IGFBP) gebunden, welche in 3 Klassen definiert wurden⁷⁵.

IGFBP-1 stellt ein niedermolekulares Bindungsprotein dar, das eine vergleichbare Bindungsaffinität für IGF-I und IGF-II hat, außer im Serum in größeren Mengen im Fruchtwasser gefunden und in einigen Geweben (Endometrium, Granulosazellen, Plazenta, Leber) gebildet wird^{75, 98}. Diese Form des Bindungsproteins erhöht die wachstumsfördernde Wirkung des IGF-I und zeigt in seinen Serumkonzentrationen sowohl einen diurnalen Rhythmus (höchste Werte zwischen 24:00 und 8:00 Uhr) als auch eine Altersabhängigkeit (morgendliche Konzentrationen bei Geburt sehr hoch, fallen während Kindheit und Pubertät ab)^{75, 98}. Darüber hinaus kommt es in klinischen Situationen, in denen der Wachstumsprozess gehemmt ist, z.B. bei STH-Mangel zu einem Anstieg der Werte⁷⁵. Es besteht die Vorstellung einer Regulatorfunktion des IGFBP-1. Danach kommt ihm die Aufgabe eines „Transportproteins“ zu, indem es IGF von dem hochmolekularen „Vorratsprotein“ (IGFBP-3) über den Kreislauf zu den Zielgeweben befördert^{75, 98}.

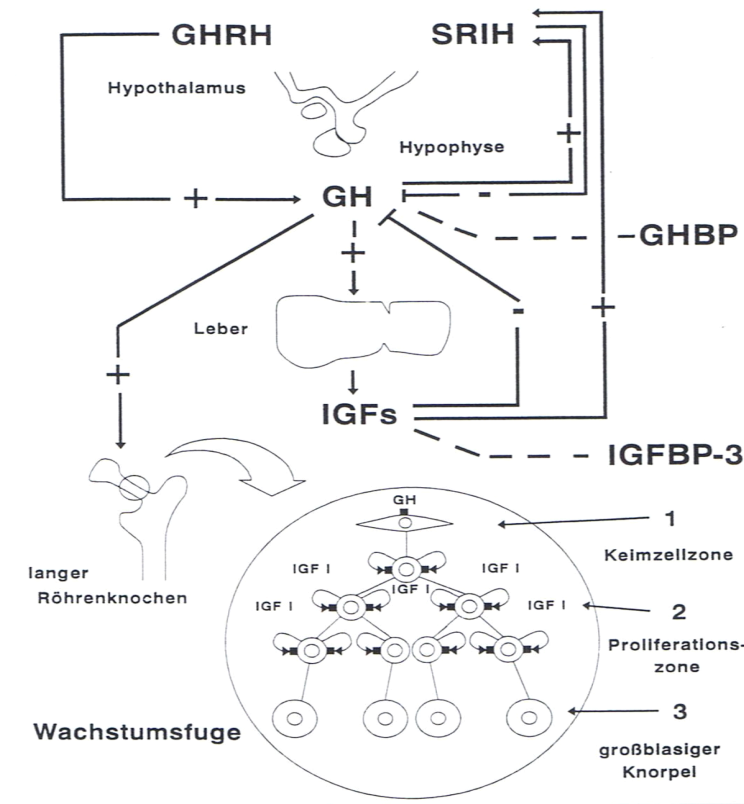
IGFBP-2 ist ebenso ein niedermolekulares Protein, welches vorrangig IGF-II bindet^{75, 98}. Es stellt das dominierende Bindungsprotein im Liquor und dem zentralen Nervensystem dar⁹⁸.

Das wachstumshormonabhängige, hochmolekulare Bindungsprotein IGFBP-3 bindet IGF-II geringfügig stärker als IGF-I und stellt das hauptsächliche Bindungspotential dar^{75, 98}. Weiterhin gilt es als „Vorratsprotein“ für IGF, wird primär in der Leber gebildet und in der Niere abgebaut^{35, 75}. Die Konzentration steigt von der Geburt bis zur Pubertät an und fällt nach dem Pubertätsmaximum bis zum 20. Lebensjahr etwas ab⁹⁸.

Die IGF-I und IGFBP-3-Serumkonzentration kann als Basisdiagnostik zur Erfassung eines Wachstumshormonmangels (bei normalem Ernährungszustand) herangezogen werden^{35, 98}. Aufgrund der niedrigen Konzentrationen in den ersten Lebensjahren ist eine Erniedrigung des IGFBP-3 erst ab dem 5. Lebensjahr und für IGF-I erst ab dem 6. Lebensjahr diagnostisch aussagekräftig⁹⁸.

Die folgende Abbildung 2-2 zeigt diese Regulationsmechanismen sowie die beschriebene Wirkung des Wachstumshormons an der Epiphysenfuge in einer schematischen Darstellung³⁵.

Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Feedback-Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-Achse sowie des hypothetischen Mechanismus der direkten STH-Wirkung an der Wachstumsfuge³⁵



2.1.2.3. Verlauf der Wachstumshormonkonzentration

Die Regelgröße der STH-Konzentration im menschlichen Blut zeigt unter dem Einfluss der oben beschriebenen Regelkreise charakteristische Änderungen³⁵.

In fetalen Hypophysenzellen ist das Wachstumshormon ab der 6. SSW nachweisbar, die aktive Sekretion beginnt etwa in der 8. Woche und in der fetalen Zirkulation kann STH etwa ab der 12. SSW nachgewiesen werden^{35, 93}.

In der Mitte der Schwangerschaft erreichen die Plasmaspiegel Werte um 100 ng/ml, welche die höchsten Wachstumshormonkonzentrationen darstellen, die unter physiologischen Bedingungen während des gesamten Lebens beim Menschen gemessen werden können^{35, 93}. Obwohl STH in der fetalen Zirkulation in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft in großen Mengen nachweisbar ist, spielt es als Regulator des fetalen Wachstums keine wichtige Rolle⁹³.

Anenzephalie Feten, die aufgrund des anatomischen Defektes nicht in der Lage sind, signifikante Mengen STH zu produzieren, haben am Termin nahezu normale Geburtsmaße. Dasselbe gilt für sonst gesunde Neugeborene, die an einem kongenitalen Wachstumshormonmangel leiden ⁹³.

Zum Geburtstermin hin fallen die STH-Konzentrationen in der fetalen Zirkulation graduell ab, was möglicherweise durch die allmähliche Aktivierung der IGF-I-vermittelten Rückkopplung auf hypophysärer Ebene erklärt werden kann ^{35, 93}.

Die STH-Konzentrationen im Nabelvenenblut liegen bei $33,5 \pm 4,6$ ng/ml ³⁵. Die mittlere Konzentration am ersten Lebenstag liegt deutlich höher als im Nabelvenenblut ^{35, 93}. Bereits in diesem Alter ist die Wachstumshormonsekretion pulsatil und wird durch die duale Aktion stimulierender und hemmender hypothalamischer Hormone (GHRH, Somatostatin) reguliert ^{35, 93}.

Bei frühgeborenen Kindern wurden während der ersten Lebenswochen signifikant höhere basale STH-Konzentrationen im Vergleich zu reifen Neugeborenen gemessen, welche während der ersten Lebenswochen bis zum errechneten Termin bestehen bleiben ⁹³. Dies verdeutlicht, dass die pränatale Regulation Frühgeborener bis zum Termin weiterläuft und der sehr frühe Zeitpunkt der Geburt nicht direkt zu einer Umstellung auf postnatale Verhältnisse im Vergleich zu reifgeborenen Kindern führt ⁹³. Innerhalb der ersten Lebensstage nehmen Pulsfrequenz und Amplitude der STH-Sekretion und damit auch die mittlere basale Serumkonzentration ab, wobei dies bei reifen Neugeborenen deutlicher als bei Frühgeborenen ist ^{35, 93}.

Das kindliche Sekretionsmuster ist durch unregelmäßige Anstiege über den Tag, besonders aber durch ausgeprägte, lang anhaltende sekretorische Episoden hoher Amplitude in den ersten 30-120 Minuten nach dem Einschlafen gekennzeichnet ^{35, 93}.

Diese Wach/Schlaf-Differenz ist ab dem Alter von 3 Monaten nachweisbar, was anzeigt, dass sich die im späteren Leben nachweisbare Sekretion mit niedrigen Werten am Tag und hohen Werten während des Nachtschlafes im Verlauf der ersten Lebensmonate entwickelt ⁹³. In der Pubertät steigt die mittlere Konzentration des STH an, was auf die Zunahme der Sekretionsamplituden zurückzuführen ist ³⁵. Frauen sezernieren mehr Wachstumshormon als Männer, mit der höchsten 24-Stunden-STH-Konzentration während der späten Follikelphase ³⁵. In der Altersgruppe ≥ 55 Jahre lässt sich ein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern nicht mehr nachweisen ³⁵. Die Wachstumshormonkonzentration geht im Alter auf etwa 20 % der in der Pubertät sezernierten Menge zurück ³⁵.

2.1.3. Beurteilung des Größenwachstums

Die Körperlänge ist als eine mit einfachsten Mitteln sicher bestimmbare Größe das wichtigste Kriterium für die Beurteilung des Höhenwachstums, welche durch den Vergleich des Messwertes (Istgröße) mit altersgemäßen Normwerten (Sollgröße) der Vergleichspopulation erfolgt ⁹⁸.

Zur Beurteilung des Grades einer positiven oder negativen Abweichung wird die Standardabweichung der altersgemäßen Sollgröße herangezogen ⁹⁸. Beträgt die Differenz mehr als 2 Standardabweichungen der Altersnorm so liegt ein auffälliges Wachstumsverhalten vor ⁹⁸. Die Abweichung des Istwachstums von der Norm wird als standard deviation score (SDS) berechnet ⁹⁸.

Für die Wachstumsbeurteilung wird neben dem chronologischen Alter (CA) das Längenalter (LA) des Kindes herangezogen. Dieses wird ermittelt, indem aus der Wachstumsnormwerttabelle für die Istgröße des Kindes der zugehörige Alterswert bestimmt wird ⁹⁸.

Darüber hinaus jedoch spielen heute zusätzliche Parameter in der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung einer Wachstumsstörung eine bedeutsame Rolle. Die Ermittlung des Knochenalters (KA) beispielsweise ist derzeit ein fester Bestandteil der Wachstumsdiagnostik.

2.1.3.1. Knochenalter

Das Knochenalter stellt einen summativen Parameter für die biologische Entwicklung des Organismus dar ⁷⁵. Die Beurteilung der Knochenreife dient insbesondere dazu, die Ausprägung einer Entwicklungsverzögerung oder -beschleunigung zu objektivieren. Standardisiert wird zur Ermittlung des Wertes eine Röntgenaufnahme der linken Hand und des linken Handgelenkes angefertigt, wie sie in der Abbildung 2-3 dargestellt ist.

Die beiden gebräuchlichsten Methoden seien im Folgenden kurz vorgestellt:

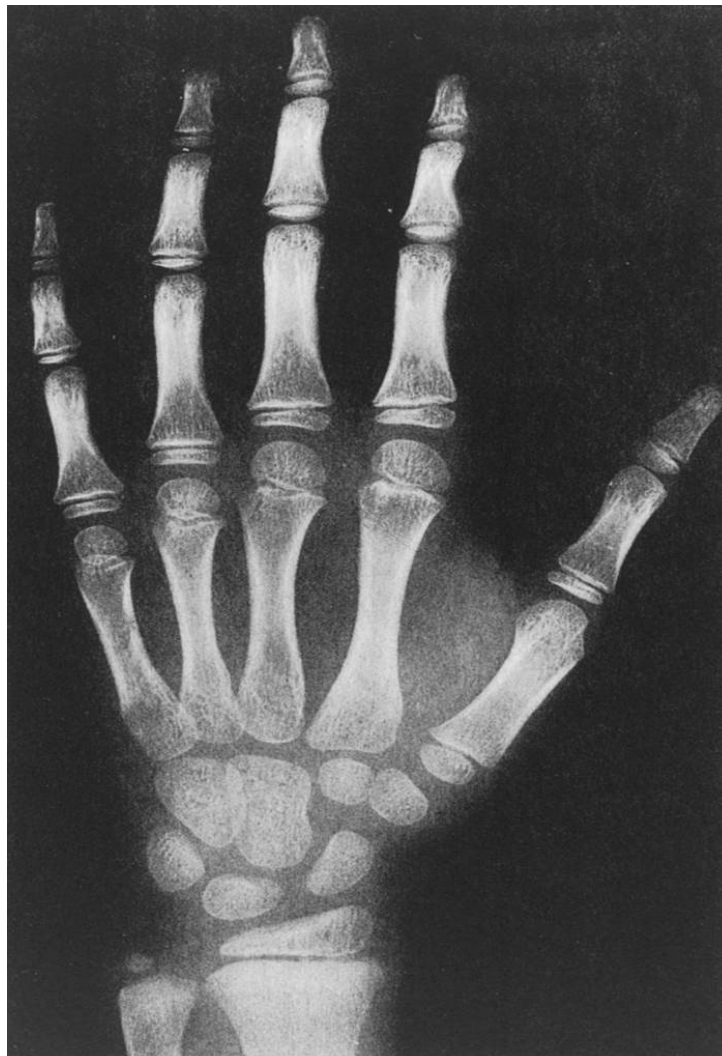
Greulich und Pyle-Methode

Es wird eine Röntgenaufnahme der Hand und des Handgelenkes in ihrem Erscheinungsbild beurteilt und einer Referenzaufnahme in einem Atlas zugeordnet ^{75, 98}. Die einzelnen Ossifikationszentren werden bei dieser Methode nicht individuell bewertet. Das Knochenalter entspricht dem Alter derjenigen Referenzaufnahme, welche der zu beurteilenden Aufnahme am nächsten kommt.

Tanner-Whitehouse-Methode (TW2)

Bei dieser Methode werden individuell 20 Knochen der Hand und des Handgelenkes nach vorgegebenen Kriterien in Form unterschiedlicher Punktescores beurteilt. Aus der Gesamtzahl der ermittelten Punkte ergibt sich das Knochenalter.

Abbildung 2-3: Beispiel für eine Röntgenaufnahme der linken Hand + Handgelenk zur Knochenalterbestimmung



2.1.3.2. Target height

Allgemein anerkannt ist hierbei die Berechnung der genetisch determinierten Zielgröße (Target height, TH) nach Tanner als mittlere Elterngröße (Körperlänge des Vaters + Körperlänge der Mutter / 2) zuzüglich 6,5 cm bei Jungen beziehungsweise abzüglich 6,5 cm bei Mädchen^{79, 84}. Gegenwärtig ist in Deutschland immer noch eine Tendenz zur Zunahme von Körperlänge und Körpergewicht zu beobachten, was als sakulärer Trend bezeichnet wird^{75, 84}. Infolgedessen empfiehlt sich derzeit eher die Anwendung der Formel von Molinari als mittlere Größe der Eltern plus 10,2 cm bei Knaben und minus 2,6 cm bei Mädchen, bei der dieser Trend berücksichtigt wird⁸⁴.

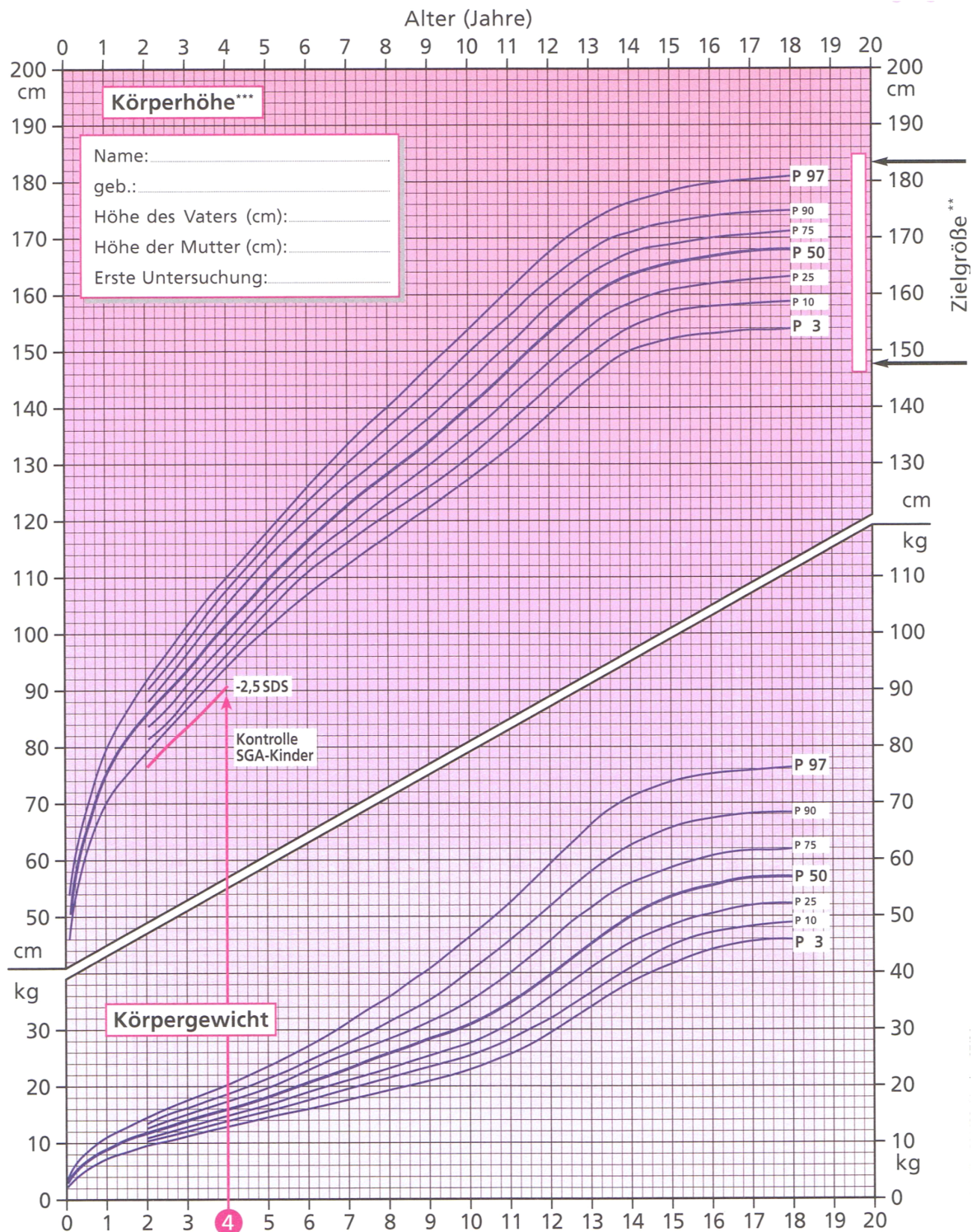
Der physiologische Wachstumsverlauf wird in Perzentilenkurven dokumentiert. Empfehlenswert für den mitteldeutschen Raum sind die Perzentilenkurven von Hesse et al. von 1997^{38, 84, 98}. Messwerte, welche sich unter der 3. Perzentile (klein) beziehungsweise oberhalb der 97. Perzentile (groß) befinden, deuten auf das Vorliegen einer pathologischen Wachstumsabweichung hin⁹⁸. Da das individuelle Wachstum normalerweise in einem bestimmten Perzentilenkanal erfolgt, ist ein ausgeprägter plötzlicher Perzentilenwechsel ebenfalls hinweisend auf das eventuelle Vorliegen einer Wachstumsstörung⁹⁸.

Weiterhin wird die genetische Zielgröße (TH) rechts in die Perzentilenkurven eingetragen. Folglich kann der gegebene Perzentilenkanal des Kindes in Relation zur genetischen TH bewertet werden⁹⁸.

Gesunde Kinder wachsen zumeist entlang einer Perzentile, die auch ihrer Endlänge entsprechen wird. Dies eröffnet die Möglichkeit, durch Auftragen der bekannten Größenwerte in eine Wachstumskurve die wahrscheinliche Endgröße zu ermitteln⁹⁸. In Kenntnis der genetischen Zielgröße nach Molinari kann so ohne großen Aufwand eine verlässliche Entscheidung darüber getroffen werden, ob ein adäquates Wachstum vorliegt oder eine weitere Diagnostik, wie die Bestimmung des Knochenalters, betrieben werden muss. Der von der Norm abweichende Patient hingegen lässt sich nicht ohne weiteres in ein vorgegebenes Schema einordnen. Hier sind frühzeitig Spezialuntersuchungen zur Differenzierung der vorliegenden Störung angezeigt.

Abbildung 2-4 zeigt zur besseren Veranschaulichung die Perzentilenkurven für die Körpergröße und das Körpergewicht für Mädchen^{38, 98}. Analoge Kurven existieren natürlich auch für Jungen.

Abbildung 2-4: Größen- und Gewichtspersentilen von Mädchen nach Hesse und Mitarbeitern, 1997^{38, 98}



2.2. Primordialer Kleinwuchs

2.2.1. Definition

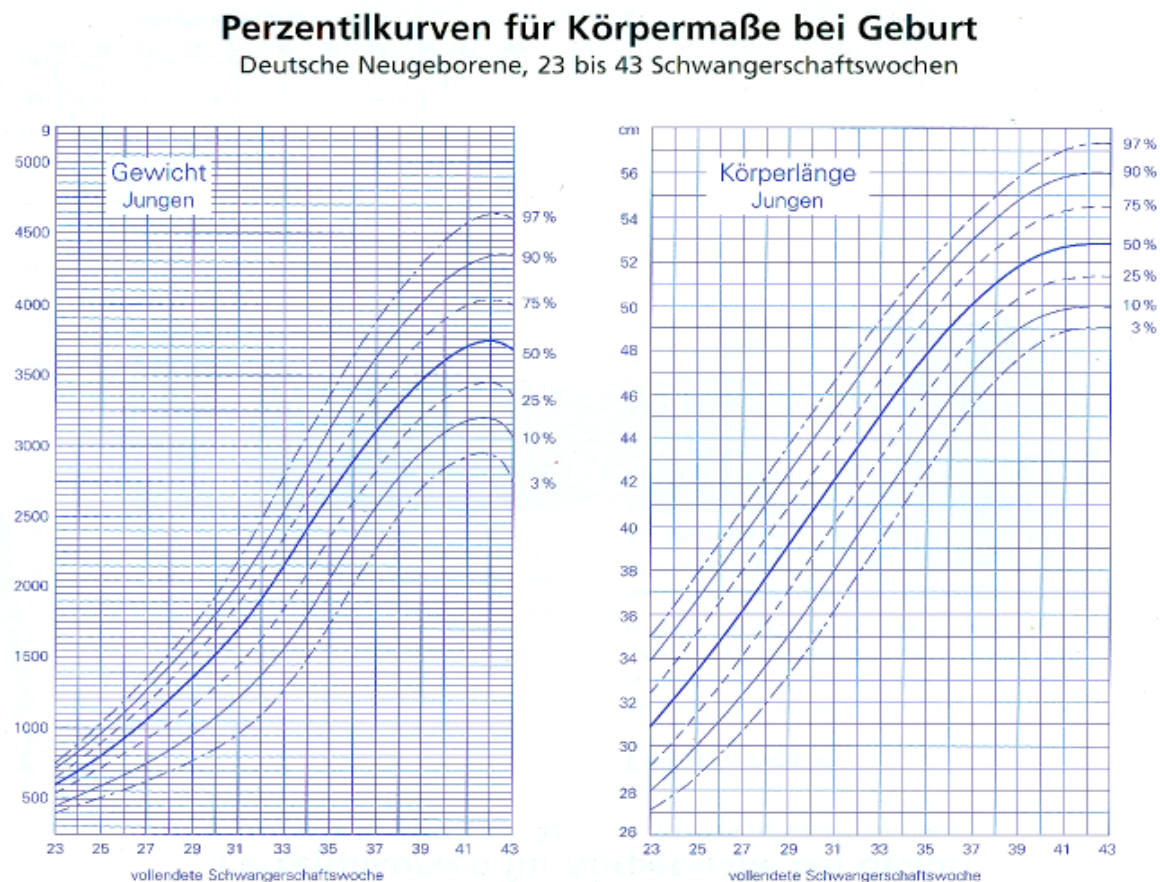
Von einem primordialen Kleinwuchs wird gesprochen, wenn das Geburtsgewicht des Kindes bezogen auf sein Gestationsalter unterhalb einer definierten Perzentile (meistens die 10. Perzentile) liegt ⁸⁴. Diese Gruppe wird unter dem Begriff SGA (small for gestational age) zusammengefasst. Eine Untergruppe stellen Neugeborene mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (intrauterine growth retardation, IUGR) dar, bei denen die Ursache der Wachstumsretardierung nachgewiesen werden kann ⁸⁴. Zwar ist in Bezug auf das weitere Körperlängenwachstum die Geburtslänge der wichtigere Parameter, jedoch sind Körperlängenmessungen post natum bekannter Weise häufig ungenau oder fehlen manchmal vollständig ⁸⁴.

In dieser Arbeit wurde die Geburtslänge als Definitionskriterium des primordialen Kleinwuchses trotzdem verwendet, da es als Aussagekriterium für die weitere Wachstumsentwicklung von essentieller Bedeutung ist.

Diese Arbeit bezieht sich also auf die folgende Definition: Alle Kinder, die mit ihrem Geburtsgewicht und/oder ihrer Geburtslänge unterhalb einer definierten Perzentile für das Gestationsalter liegen, werden als SGA bezeichnet. Neonatologen verwenden in der Regel die 10. Perzentile. Unter den Ärzten, die sich mit Wachstum und Langzeitkonsequenzen dieser Kinder beschäftigen, hat sich international als Grenze ein Wert von 2 Standardabweichungen (SD) unterhalb der populationsspezifischen Norm für Länge und/oder Gewicht durchgesetzt. Dieser Grenzwert entspricht etwa der 3. Perzentile (definiert als Mittelwert – 1,88 SD) ^{90, 92}. Während SGA als statistische Definition auch die völlig gesunden, jedoch etwas kleinen Kinder im Bereich der unteren Norm mit erfasst, beschreibt IUGR die Kinder mit nachgewiesener pathologischer Wachstumsrestriktion auf genetischer oder umweltbedingter Basis ^{60, 65, 78, 81, 90, 91, 92}. In beiden Fällen (IUGR und SGA) handelt es sich um rein symptombezogene Definitionen, welche jedoch für die perinatale Morbidität und auch für Langzeitkonsequenzen dieser Kinder von entscheidender Bedeutung sind.

Zur besseren Veranschaulichung sind die Perzentilenkurven für das Geburtsgewicht und die Geburtslänge für männliche Neugeborene in der Abbildung 2-5 dargestellt ⁸⁶.

Abbildung 2-5: Perzentilenkurven für Geburtsgewicht und Geburtslänge⁸⁶



2.2.2. Einteilung

Auf Grund eines unterschiedlichen Wachstumsverlaufes können klinisch zwei Formen der Retardierung unterschieden werden^{65, 90, 91, 96}.

- Bei der symmetrischen Wachstumsretardierung (10-20%) liegt sowohl das Geburtsgewicht als auch die Geburtslänge unterhalb des definierten Grenzwertes. Sie hat ihre Ursache schon in der frühen Schwangerschaft. Da das Wachstum von Kopf, Rumpf und Extremitäten meist im gleichen Maße betroffen ist, kann es zu einer Fehleinschätzung bei der Beurteilung des Gestationsalters mittels Ultraschall kommen. Die Ursache wird durch eine intrinsische Störung begründet, zu welcher genetische Erkrankungen, angeborene Syndrome und verschiedene toxische Einflüsse zählen. Pathophysiologisch lässt sich dieses Wachstumsverhalten dadurch erklären, dass die Ursache zu einem frühen Zeitpunkt wirksam wird, zu dem das Wachstum ausschließlich auf Zellproliferation beruht.

Solche Kinder haben bei normaler Zellgröße eine geringere Zellzahl als zeitgerecht entwickelte Feten. Postnatales Aufholwachstum in dieser Gruppe von Patienten wird dementsprechend vergleichsweise selten beobachtet^{90, 91, 95}.

- Bei dem häufigeren asymmetrischen Typus (70-80 %) liegt das Geburtsgewicht unterhalb des definierten Grenzwertes und die Geburtslänge im Normbereich, d.h. die Körperlänge und der Kopfumfang sind von der Retardierung nur minimal betroffen. Diese Form entwickelt sich im letzten Trimenon, wenn die Sauerstoff- oder Substratversorgung des Feten auf der Basis einer eingeschränkten funktionalen Kapazität der Plazenta unzureichend ist. Pathogenetisch liegt in der Regel eine nutritive Plazentainsuffizienz wie zum Beispiel bei Gestose, Diabetes mellitus, Anämie oder auch Nikotinabusus vor, die zu einer schweren Schädigung und letztlich auch zu einer Totgeburt führen kann. Aus der Sicht des Kindes handelt es sich um eine extrinsische Störung, wobei die Wachstumspotenz des Feten prinzipiell normal ist. Dementsprechend zeigen diese Kinder postnatal häufig ein Aufholwachstum^{84, 90, 91, 95}.

Insgesamt ist diese Typisierung jedoch mit Vorbehalt zu betrachten, da in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einsatzes einer Störung, deren Schweregrad und Dauer jeder Mischtyp entstehen kann⁹⁰.

2.2.3. Ätiologie

Eine fetale Wachstumsretardierung kann vielfältige Ursachen haben, welche sich zum Teil gegenseitig beeinflussen.

2.2.3.1. Fetale Faktoren

In 10-15 % der Fälle sind Chromosomenstörungen sowie verschiedene Syndrome für das verminderte Wachstum verantwortlich. So gehen die klassischen Trisomien 13, 18 und 21, wie auch Störungen der Geschlechtshormone (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom) mit einer Wachstumsretardierung einher^{7, 65, 81, 84, 90}. Andere Chromosomenanomalien, wie etwa autosomale Deletion mit Bildung von Ringchromosomen, wirken sich ebenfalls auf das fetale Wachstum aus⁷.

Unter den mit einer Wachstumsstörung assoziierten Organfehlbildungen sind das Potter-Syndrom und der Anenzephalus die am häufigsten genannten ⁷. Auch einige primäre Kleinwuchssyndrome, wie das Silver-Russel-Syndrom und das Seckel-Syndrom, gehen mit einer Störung des fetalen Wachstums einher ^{36, 67}.

Nicht zwangsläufig jedoch muss ein für die Schwangerschaftsdauer zu kleines Kind Folge einer Störung sein. So sind in diesem Zusammenhang zweifellos auch die genetisch kleinen Kinder kleiner Eltern zu erwähnen, deren geringe Körpergröße lediglich eine Normvariante ohne Krankheitswert darstellt ^{36, 65}.

2.2.3.2. Plazentare Faktoren

Das fetale Wachstum kann durch morphologische Veränderungen der Plazenta beeinträchtigt werden, wenn sich dadurch die für den Stoffaustausch verfügbare Fläche verringert ^{16, 84, 91, 96}. In einigen Fällen ist eine unzureichende Durchblutung der Plazenta infolge von Gefäßanomalien für die Wachstumsretardierung verantwortlich ⁵⁹. Beispiele für Fehlbildungen der Plazenta- oder Nabelschnurgefäße sind eine singuläre Arteria umbilicalis, Insertio velamentosa und Hämangiome der Plazenta ^{7, 59, 65, 90}.

Auch bei einer Mehrlingsschwangerschaft besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung. Etwa 20 % aller Kinder aus Zwillingschwangerschaften sind wachstumsretardiert, wobei die Pathogenese dieser Retardierung noch nicht vollständig geklärt ist ^{16, 65, 90}.

2.2.3.3. Mütterliche Faktoren

Häufig sind mütterliche Erkrankungen die Ursache für die fetale Wachstumsretardierung. Eine wesentliche Rolle spielen dabei hypertensive Erkrankungen. Bei Vorliegen einer chronischen Hypertonie ist die Inzidenz einer SGA-Geburt um das Zwei- bis Dreifache erhöht ^{7, 36, 65, 81, 90, 91}. Der Schweregrad der Hypertonie, wie zum Beispiel bei einer Präeklampsie oder anderen schwangerschaftsspezifischen hypertensiven Erkrankungen, scheint direkt proportional zur Abnahme der plazentaren Durchblutung und den Veränderungen des plazentaren Gefäßsystems zu sein, zumal beide Faktoren die Fähigkeit der Plazenta zum Gasaustausch und zur Nährstoffversorgung beeinträchtigen.

Eine fetale Wachstumsretardierung kann außerdem durch mikrovaskuläre Veränderungen verursacht werden, die mit diabetischen Stoffwechselstörungen und Kollagenosen vergesellschaftet sind ^{65, 90, 91}.

Nach Literaturangaben liegen 5-10 % aller Wachstumsretardierungen Infektionen zu Grunde ⁷. Insbesondere diese Infektionen, welche unter dem Akronym TORCH (Toxoplasmose, „other infections“, Röteln, Cytomegalie, Herpesvirus-Infektion) zusammengefasst werden, beeinträchtigen das fetale Wachstum ^{65, 81, 84, 91, 96}.

Auch der Ernährungsstatus der Mutter hat große Bedeutung für das Fetalwachstum, vor allem eine schwere Mangelernährung im letzten Trimenon, wenn der Substratbedarf des Feten ansteigt ^{5, 65, 81, 90, 96}.

Einen ebenfalls großen Einfluss haben das Gewicht der Mutter vor der Schwangerschaft und die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ^{7, 59, 91, 94, 96}.

Unter die so genannten exogenen Faktoren fallen neben Medikamenten mit belastendem Einfluss auf das Wachstum (insbesondere Medikamente zur Behandlung von Epilepsien, Hypertonien und Gerinnungsstörungen) vor allem Nikotin und Alkohol sowie natürlich eine Vielzahl anderer Drogen (zum Beispiel Opiode) ^{7, 36, 65, 81, 84, 87, 91, 96}.

Auswirkungen des Alkoholkonsums während einer Schwangerschaft:

Bei Schwangeren, die regelmäßig größere Alkoholmengen konsumieren, ist das relative Risiko für ein primordial kleinwüchsiges Kind etwa doppelt so hoch ^{1, 90}. In einigen Fällen kommt es zu einem kleineren Kopfumfang (Mikrozephalie) und zu anderen phänotypischen Merkmalen des fetalen Alkohol-Syndroms ^{1, 90}. Das Vollbild der Alkoholembryopathie tritt bei Müttern mit chronischem, schwerem Alkoholabusus auf ⁹⁰. Begleitfaktoren, wie Rauchen, häufige Fehl- und Mangelernährung und ein schlechter Sozialstatus verschlimmern das Ausmaß der Schädigung ⁹⁰. Es gilt heute als sicher, dass auch geringere Mengen Alkohol während der Schwangerschaft mit mildereren Formen der Schädigung (mäßiger Kleinwuchs, intellektuelle Defizite, Verhaltensauffälligkeiten) assoziiert sind ⁹⁰.

Einfluss des Zigarettenkonsums auf die somatischen Neugeborenenparameter:

Unter den Umweltfaktoren stellt das Zigarettenrauchen der Mutter während der Schwangerschaft den mit Abstand wichtigsten Risikofaktor für den Feten dar ^{61, 90}. Frauen, welche in der Schwangerschaft rauchen, haben ein mehr als doppelt so hohes relatives Risiko ein für das Gestationsalter zu kleines Kind zu bekommen ⁹¹. Es besteht eine direkte lineare Beziehung zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten und dem Ausmaß der Wachstumsretardierung ^{61, 90, 96}. Die durchschnittlichen Geburtsgewichte sind bei einem Zigarettenkonsum von 1-5 Zig/d um rund 119 g und bei mehr als 20 Zig/d um 348 g gegenüber Neugeborenen nicht rauchender Mütter verringert ⁹⁶. Ein Päckchen Zigaretten/Tag führt im Mittel zu einer Reduktion des Geburtsgewichtes um 5 % ⁹⁰. In der Neugeborenenlänge ergeben sich Reduzierungen bis zu 1,5 cm und im Kopfumfang bis zu 0,8 cm ⁹⁶.

So nimmt der Prozentsatz retardierter Kinder auf das 3fache zu, wenn die Mutter mehr als 20 Zigaretten pro Tag raucht. Darüber hinaus ist die Abortrate in der Frühschwangerschaft und das Risiko einer Frühgeburt signifikant erhöht ^{61, 90}.

Auch Passivrauchen während der Frühschwangerschaft erhöht das Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung, wobei die Kombination aus Aktiv- und Passivrauchen der Schwangeren besonders kritisch zu bewerten ist ²⁸.

Als weitere mögliche Ursachen beziehungsweise Risikofaktoren für eine Wachstumsretardierung soll noch der niedrige soziale Status und ein niedriger Bildungsstand der Mutter genannt werden ^{61, 88, 96}.

2.2.3.4. Demographische Faktoren

Das Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung ist bei sehr jungen Müttern (< 20 Jahre) und bei Müttern mit höherem Alter (≥ 35 Jahre) ebenso wie bei Nulliparität und ausgeprägter Multiparität erhöht ^{2, 7, 90}. Bei sehr jungen Müttern ist ungeklärt, ob dieses erhöhte Risiko Folge der sozialen Probleme der Teenager-Mutter (unvollständige Ausbildung, oft nicht verheiratet, unzureichende Schwangerschaftsbetreuung) oder ein Ausdruck funktioneller Unreife ist ^{2, 7, 90, 91}. Für das erhöhte Risiko älterer Mütter macht man biologische Effekte, wie z.B. eine Minderdurchblutung der Plazenta, verantwortlich ². Weiterhin ist die Inzidenz eines eingeschränkten Fetalwachstums bei vorausgegangener SGA-, Früh-, Fehl- oder Totgeburt erhöht ^{7, 96}. Bei Kindern von kleinen Frauen oder von Frauen asiatischer Herkunft beispielsweise kann aber auch einfach ein „familiärer Kleinwuchs“ vorliegen.

2.2.3.5. Unklare Ursachen

Bei bis zu 35-40 % der SGA-Kinder ist die Ursache für die Mangelentwicklung nicht bekannt^{91, 96}.

2.2.4. Diagnostik

Die Definition der intrauterinen Wachstumsretardierung über das auf die Tragzeit bezogene Gewicht und die Länge impliziert eine korrekte Bestimmung des Schwangerschaftsalters als wesentliche Voraussetzung für eine korrekte Diagnose^{49, 57, 65, 81}. Weil der Tag der Konzeption nur in Ausnahmefällen angegeben werden kann, wird die Dauer der Schwangerschaft oft post menstruationem berechnet, wobei diese 12-14 Tage länger als das konzeptionelle Alter ist⁹³. Da jedoch auch das Datum der letzten Regelblutung nicht immer sicher bekannt ist, erlangt die Tragzeitbestimmung mittels Ultraschall große Bedeutung^{57, 65, 81}. Er ermöglicht vor allem im ersten und zweiten Trimenon eine exakte Feststellung des Schwangerschaftsalters^{57, 81}. Die korrekte Bestimmung der SSW mit Hilfe des Ultraschalls ist jedoch nur sicher, wenn kein Wachstumsdefizit während des 1. Trimesters vorliegt⁴⁹.

Über die Ultraschall-Biometrie kann das fetale Wachstum im Verlauf der Schwangerschaft mit hoher Genauigkeit verfolgt werden.

Zu den wichtigsten Messparametern gehören der Abdominalumfang, der biparietale Durchmesser und die Femurlänge⁸¹. Aus den biometrischen Befunden kann mit einer Genauigkeit von $\pm 10-20$ % die Schätzung des Gewichtes vorgenommen werden. Zusätzlich können prognostisch bedeutsame Faktoren, wie die Fruchtwassermenge, welche bei etwa 85 % der IUGR-Kinder reduziert ist^{65, 81}, und der Reifegrad der Plazenta beurteilt werden. Ebenfalls können fetale Missbildungen frühzeitig erkannt werden.

Eine auffällige Blutflussmessung mittels Dopplersonographie in der Nabelarterie sowie in der Arteria cerebri media kann auf eine Plazentainsuffizienz und somit auf eine mögliche Ursache der fetalen Mangelentwicklung hinweisen⁸¹.

2.2.5. STH bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung

Bei SGA-Kindern wurden im Nabelschnurblut signifikant erhöhte STH-Konzentrationen im Vergleich zu eutrophen und hypertrophen Neugeborenen gemessen⁹³. Trotz dieser Differenz gab es einzelne SGA-Kinder mit sowohl hohen als auch normalen Wachstumshormonkonzentrationen, was zeigt, dass diese Gruppe im Hinblick auf die STH-Physiologie inhomogen ist⁹³.

Interessanterweise hatten die Neugeborenen mit hohen STH-Konzentrationen im Nabelschnurblut niedrigere IGF-I-Werte, während bei den Kindern mit normaler STH-Sekretion sowohl hohe als auch normale IGF-I-Werte vorkamen⁹³. Dies verdeutlicht, dass im Gegensatz zum späteren Leben Wachstumshormon in der Perinatalzeit kein relevanter Regulator der IGF-I-Synthese ist^{16, 93}. Möglicherweise ist das Fehlen des hemmenden Feedbacks durch zirkulierendes IGF-I verantwortlich für die erhöhte STH-Sekretion. Es wird angenommen, dass die Substratversorgung bzw. der Substratmangel der wichtigste Regulator der IGF-I-Synthese in der Fetalzeit ist, während der Einfluss des Wachstumshormons in der Säuglingszeit allmählich an Bedeutung gewinnt^{16, 33, 82, 93}.

2.2.6. Risiken für Kinder mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung

2.2.6.1. Pränatale Risiken

Zwischen 15 % und 35 % der wachstumsretardierten Kinder werden zu früh geboren (Frühgeburt definitionsgemäß vor Beendigung der 37. SSW)^{57, 78, 90}. Die Zunahme dieser Prozentzahlen in den letzten 20 Jahren hängt mit der besseren pränatalen Diagnostik zusammen, welche zu einer vorzeitigen Entbindung führt.

Außerdem besteht bei einer intrauterinen Wachstumsretardierung eine erhöhte Rate an Schwangerschaftsverlusten im Vergleich zu den zeitgerecht entwickelten Schwangerschaften^{90, 96}.

2.2.6.2. Perinatale Risiken

Es zeigt sich eine erhöhte perinatale Mortalität dieser Kinder^{4, 6, 57, 78}, was im scheinbaren Widerspruch zu den verbesserten Versorgungsmöglichkeiten sehr kleiner und unreifer Kinder steht.

Bedingt ist dieser Anstieg durch die starke Zunahme der extrem unreifen Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung, die in früheren Jahren nicht überlebt hätten.

Etwa ein Drittel aller Kinder mit IUGR zeigen präpartal pathologische Herzfrequenzmuster, ca. 20 % weisen eine fetale Azidose und einen niedrigen APGAR-Score auf ^{57, 81, 90}.

Als Ursache für die relativ häufigen Hypoglykämien dieser Kinder werden verminderte Glykogenspeicher, ein erhöhter Glukosebedarf in Relation zum Körpergewicht sowie eine verminderte Glukoseproduktion angegeben ⁹⁰. Die gehäuft auftretende Hypokalzämie auf der Basis der chronischen, auch bei Geburt noch bestehenden Hypoxie kann ebenfalls zu Hyperexzitabilität und zerebralen Krampfanfällen führen ⁹⁰. Ein Hyperviskositätssyndrom bedingt durch eine Polyglobulie mit entsprechenden Komplikationen liegt bei etwa 20 % aller hypotrophen Kinder vor, was möglicherweise auf der Basis der chronischen Hypoxie mit langfristig erhöhter Erythropoietin-Sekretion erklärt werden kann ⁹⁰.

Das typische Atemnotsyndrom ist, verglichen mit Kindern gleichen Gestationsalters oder gleichen Körpergewichtes, bei hypotrophen Kindern relativ selten. Dies wird auf eine vermehrte Ausschüttung von Hormonen zurückgeführt, die eine Lungenreife induzieren (TRH, Cortisol). Das Risiko für eine Mekoniumaspiration ist dagegen erhöht ⁹⁰.

2.2.6.3. Langzeitriskien

Kleinwuchs während der Kindheit und im Erwachsenenalter stellt ein Langzeitrisiko der Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung dar. Zwar zeigen die meisten der Kinder ein gewisses Aufholwachstum, jedoch ist bisher eine individuelle Vorhersage nicht möglich. Generell ist die Wahrscheinlichkeit für ein Aufholwachstum umso geringer, je ausgeprägter die Retardierung bei Geburt ist ^{15, 39, 57, 68, 90, 92}.

Die überwiegende Mehrheit der SGA-Kinder entwickelt sich entsprechend dem sozialen Umfeld und ihrer individuellen Begabung neurologisch und intellektuell völlig unauffällig ⁶⁴. Dessen ungeachtet zeigen zahlreiche Publikationen, dass ein Zusammenhang zwischen geringen Geburtsmaßen und einem erhöhten Risiko für Aufmerksamkeitsstörungen, Ängstlichkeit und insgesamt etwas schlechterer intellektueller Entwicklung ^{41, 53, 56, 63, 81, 83, 96} sowie erhöhtem Risiko für psychiatrische Erkrankungen, wie Depressionen und Suizid, besteht ^{60, 78}.

Musterungsuntersuchungen in großen Populationen junger Männer in Schweden, wie auch andere Studien zeigen, dass ehemalige SGA-Neugeborene ohne Aufholwachstum (d.h. mit persistierendem Kleinwuchs im jungen Erwachsenenalter) einen kleineren Kopfumfang und ein erhöhtes Risiko für eine eingeschränkte intellektuelle Leistung haben ^{45, 54, 56, 90}.

Bei Kindern mit Silver-Russel-Syndrom, einer Extremform der intrauterinen Wachstumsrestriktion genetischer Genese, wurden wesentliche Einschränkungen der intellektuellen Leistung beschrieben ^{47, 90, 91}.

Erstmals im Jahr 1989 wurden aus England epidemiologische Daten publiziert, die einen Zusammenhang zwischen einer Wachstumsretardierung in der Fetalzeit und einer erhöhten Mortalitätsrate an kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter zeigten ^{5, 17, 90, 92}. Niedriges Geburtsgewicht und ungenügendes Wachstum im 1. Lebensjahr sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2, erhöhte Blutdruckwerte, pathologische Plasmalipidwerte und konsekutiv kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter ^{5, 17, 29, 37, 52, 78, 81, 90, 92, 94}. Die IUGR-Geburt zählt also zu den Risikofaktoren für das „metabolische Syndrom“ ^{17, 33, 52, 60, 90, 92}. Diese Zusammenhänge wurden eindrucksvoll von der Arbeitsgruppe um David Barker aus Southampton beschrieben ^{5, 37, 57, 90, 92}. Man nimmt an, dass bereits intrauterin eine Fehl-Programmierung von Hormon- und Stoffwechselprozessen im Sinne der Ausbildung einer Hormonresistenz stattfindet, die dann diese langfristigen Konsequenzen nach sich zieht ^{5, 29, 33, 37, 52, 90, 92}. Das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes erhöht sich zusätzlich, wenn die Kinder eine Adipositas entwickeln. Dieses Risiko besteht für alle IUGR-Kinder unabhängig davon, ob ein spontanes Aufholwachstum stattfindet oder nicht ^{81, 90, 92}.

2.2.7. Spontanwachstum

2.2.7.1. Frühes Aufholwachstum

Unter Aufholwachstum (sog. „catch-up-growth“) versteht man eine postnatal beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit, welche die pränatale Wachstumshemmung kompensiert ⁹⁵. Die Mehrheit der Kinder (etwa 80-90 %), die bei der Geburt zu klein oder zu leicht waren, normalisiert ihre Körpermaße nach der Geburt ^{15, 39, 52, 57, 68, 90, 92, 95}.

Da für einen Großteil der betroffenen Kinder ein Substratmangel im 3. Trimenon für die Wachstumsretardierung verantwortlich gemacht wird, ist eine ausreichende und ausgewogene Ernährung in der Säuglingszeit eine unabdingbare Voraussetzung für ein Aufholwachstum⁹⁶.

Dieses postnatale Aufholwachstum ist ein sehr früh stattfindender Prozess. Catch-up-growth ist bereits wenige Monate nach der Geburt messbar. Im Alter von einem halben Jahr haben bis zu 80 % der bei Geburt zu kleinen Kinder eine Körperlänge im Normalbereich erreicht. Damit wird klar, dass das engmaschige Messen der SGA-Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten wichtige Informationen über das Aufholwachstum bei den meisten der betroffenen Kinder liefert. Angaben über die Vollständigkeit des Aufholwachstums (also das Erreichen der genetisch festgelegten Größe bzw. der entsprechenden Position in der Perzentilenschar) liegen nur wenige vor.

Es ist weitgehend unklar, welche Faktoren Zeitpunkt und Ausmaß des Aufholwachstums steuern. Eine individuelle Prädiktion ist nur sehr eingeschränkt möglich. Kinder mit ausschließlich reduziertem Geburtsgewicht haben die besten Chancen für ein Aufholwachstum, während bei reduzierter Geburtslänge das Risiko für Kleinwuchs höher ist.

Dies wird durch die schwedischen, populationsbezogenen Daten illustriert: Im Alter von 2 Jahren hatten fast 90 % der Kinder eine Körperlänge im Normbereich erreicht. Für diejenigen allerdings, die auch im Alter von 2 Jahren noch zu klein waren, bestand nur noch eine Chance von 5 % für weiteres Aufholwachstum. Für reif geborene SGA-Kinder ist also der spontane Aufholprozess in der Regel im Alter von 2 Jahren abgeschlossen. Ein kleiner Teil der ehemaligen Frühgeborenen zeigt auch später noch spontanes Aufholwachstum^{16, 49, 68, 90, 92}.

2.2.7.2. Endgröße

Langzeitbeobachtungen von großen repräsentativen Patientengruppen nach SGA-Geburt liegen nur wenige vor.

Die größte populationsbezogene Studie aus Schweden und auch andere Publikationen zeigen, dass von einer großen Kohorte von Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung im Alter von 18 Jahren 87 % eine Körpergröße innerhalb des Normbereiches (Mittelwert \pm 2 SD) erreicht haben⁴⁵. Bei den meisten fand das Aufholwachstum innerhalb der ersten beiden Lebensjahre statt.

Diese Gruppe erreichte eine mittlere Endgröße, die um 0,7 SD unter dem Durchschnitt lag, was möglicherweise daran liegt, dass die Eltern von Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung im Mittel etwas kleiner sind als Eltern aus Kontrollgruppen. Die Gruppe derjenigen, welche kein Aufholwachstum während der ersten beiden Lebensjahre zeigte (13 %), blieb mit ihrer Körpergröße während der gesamten Kindheit unterhalb der dritten Perzentile und lag mit ihrer mittleren Endgröße 1,7 SD unterhalb des Mittelwertes. Dies bedeutet einen Größenverlust von durchschnittlich 11 cm bei diesen Kindern. Damit wird deutlich, dass für einen Teil der Betroffenen die intrauterine Wachstumsretardierung zu ausgeprägtem Kleinwuchs im Kindes- und Erwachsenenalters führt ^{25, 45}.

Bei den frühgeborenen SGA-Kindern findet das Aufholwachstum erst nach dem errechneten Termin statt. Die Wahrscheinlichkeit für ein spontanes Aufholwachstum und möglicherweise auch dessen Umfang ist jedoch gegenüber den reif geborenen Kindern vermindert. Im Alter von 2 Jahren sind so noch ungefähr 30 % der ehemals hypotrophen Frühgeborenen zu klein, im Alter von 8 Jahren immer noch ca. 20 % ^{76, 90}.

2.2.8. Prävention

Die intrauterine Versorgung des Feten kann nur in einem begrenzten Maß durch konservative Maßnahmen positiv beeinflusst werden.

Durch das Ausschalten exogener Faktoren, wie psychosozialen Stress, der Vermeidung einer Fehl- oder Mangelernährung sowie dem Verzicht auf Nikotin (Aktiv- und Passivrauchen), Alkohol und sonstige Drogen kann einer Mangelsituation prophylaktisch entgegengewirkt werden ^{28, 90, 91, 96}. Demzufolge ist die beste Strategie die Aufklärung aller Frauen im gebärfähigen Alter über die Konsequenzen und Probleme dieser Toxizität auf das ungeborene Kind ^{17, 91, 96}.

Dem Impfstatus aller Frauen im gebärfähigen Alter sollte besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, um infektiöse und toxische Effekte auf den Embryo bzw. den Fetus zu vermeiden.

Auch die frühzeitige Behandlung mütterlicher Erkrankungen sollte angestrebt werden, um das fetale Gedeihen zu verbessern ^{90, 96}.

Die Einschränkung der körperlichen Aktivität, d.h. Bettruhe, kann auch positive Auswirkungen haben. Einige Autoren beschreiben, dass Bettruhe bei dem Verdacht auf eine uteroplazentare Minderperfusion mit der Folge eines verminderten Sauerstoff- und Substratangebotes an den Fetus sinnvoll ist, um die Plazentaperfusion zu verbessern bzw. nicht weiter zu verschlechtern^{90, 96}.

Da die Präeklampsie eine häufige Ursache der fetalen Wachstumsretardierung darstellt und die niedrig dosierte Gabe von Acetylsalicylsäure die Erkrankung verhindern oder verzögern kann, wurde in zahlreichen Studien der Effekt auf das fetale Wachstum untersucht. Imperiale und Petrulis publizierten 1991 eine Metaanalyse aller bis dahin vorliegenden Ergebnisse⁴². Es konnte gezeigt werden, dass ASS in einer Dosis bis 150 mg/Tag zu einer signifikanten Reduktion der Wachstumsretardierung und einer Verminderung der perinatalen Mortalität führt^{42, 81, 90, 96}. Der Effekt dieser Behandlung war umso besser, je früher der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Acetylsalicylsäure lag^{90, 96}. Neuere Multicenterstudien zeigen jedoch, dass ASS nicht routinemäßig, sondern nur bei Hochrisiko-Patientinnen (Patientinnen mit chronischer Hypertonie, vorangegangener Präeklampsie oder insulinabhängigem Diabetes mellitus) eingesetzt werden sollte, da der Nutzen bei gesunden Schwangeren im Gegensatz zu den Risiken (z.B. vorzeitige Plazentalösung) zu gering ist^{10, 46, 51, 73, 80}.

Außerdem sollte die Schwangere mit der intrauterinen Diagnose einer fetalen Wachstumsretardierung in regelmäßigen kurzen Abständen sonographisch beobachtet werden. Bei einer raschen Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes des Feten, ist eine Beendigung der Schwangerschaft durch eine Sectio anzustreben⁹⁶.

2.3. Kleinwuchs

2.3.1. Definition

Als Kleinwuchs bezeichnet man eine krankhafte Verminderung des Längenwachstums.

2.3.1.1. Formen

Begriffe und Definitionen unterliegen nicht nur im trivialen Sprachgebrauch Veränderungen, sondern auch im medizinisch- wissenschaftlichen Bereich.

Bislang wurden zwei Formen unterschieden ¹⁸:

Ein Kleinwuchs lag vor, wenn die Körperlänge die 10. Perzentile der Wachstumskurve für das entsprechende Alter unterschreitet. Die Endgröße bei männlichen Individuen überschreitet nicht 168 cm und bei weiblichen nicht 154 cm ¹⁸.

Ein Minderwuchs im engeren Sinn wurde definiert als eine Unterschreitung der 3. Perzentile der Wachstumskurve, wobei Endgrößen unter 120 cm fast nur bei Skelettdysplasien und beim Seckel-Syndrom vorkommen ¹⁸.

Aus psychologischen Gründen vermeidet man heute die Bezeichnung Minderwuchs und spricht abmildernd lediglich vom Kleinwuchs (KW).

2.3.2. Einteilung

Die folgenden Ausführungen basieren auf der Einteilung des Kleinwuchses nach Nieschlag ¹⁸:

1. Familiärer Kleinwuchs

Der familiäre Kleinwuchs stellt die häufigste Normvariante dar, wobei für die Erfassung einer familiären Variante die Berechnung der genetisch determinierten Zielgröße (TH) hilfreich ist ⁸⁴. Bei dieser Form des KW zeigt das Kind ein Wachstum, welches im Bereich seines genetisch determinierten Ziels liegt. Die Wachstumskurve verläuft in der Regel perzentilenparallel im Bereich der 3. Perzentile. Das Knochenalter entspricht dem chronologischen Alter ⁸⁴.

2. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

Die konstitutionelle Verzögerung des Wachstums ist die zweithäufigste Variante der Norm und wird diagnostiziert, wenn ein um mindestens 1½ Jahre verzögertes KA festgestellt werden kann, ohne dass in der allgemeinen internistischen beziehungsweise in der endokrinologischen (ggf. auch genetischen) Diagnostik ein Hinweis auf ein krankhaftes Geschehen erkennbar ist ⁸⁴. Die KL, die jährliche Wachstumsrate, der Beginn der Pubertätsentwicklung sowie der pubertäre Wachstumsschub dieser Kinder entsprechen nicht ihrem chronologischen Alter, sondern ihrem Knochenalter ⁸⁴. Eine Therapie ist meist nicht erforderlich, da diese Kinder in aller Regel Endgrößen im Bereich ihres genetisch determinierten Ziels erlangen ⁸⁴.

Diese beiden Normvarianten können auch kombiniert auftreten, dies bedeutet, dass ein familiär Kleinwüchsiger zusätzlich eine KEV aufweisen kann.

Einen Definitionswandel mussten auch diese althergebrachten Bezeichnungen familiärer Kleinwuchs und konstitutionelle Entwicklungsverzögerung erfahren. Sie werden jetzt unter dem Oberbegriff „idiopathischer Kleinwuchs“ (ISS) eingeordnet. Der idiopathische Kleinwuchs wird in zwei Unterformen eingeteilt: den familiären idiopathischen Kleinwuchs (FSS) und den nicht-familiären idiopathischen Kleinwuchs (NFSS), bei welchem es sich um den konstitutionellen Kleinwuchs handelt.

3. Intrauteriner (primordialer) Kleinwuchs

Auf diese Form des Kleinwuchses wurde in dem Kapitel „Fetale Wachstumsretardierung“ ausführlich eingegangen.

4. Kleinwuchs bei Chromosomenabberationen

Eine Vielzahl genetischer Syndrome geht mit Kleinwuchs einher. Zu den Häufigsten zählen das Ullrich-Turner-Syndrom (45, X0), das Down-Syndrom (Trisomie 21), das Edwards-Syndrom (Trisomie 18), das Cri-du-chat-Syndrom (Chromosom 5) sowie das Prader-Willi-Labhart-Syndrom (Deletion eines proximalen Teils des langen Armes von Chromosoms 15) ^{18, 75, 84}. Hinweisend auf das Vorliegen eines dieser Syndrome sind zahlreiche klinische Stigmata ^{75, 84}. Die Behandlung dieser Kinder ist aufgrund der multiplen Probleme, bei denen der Kleinwuchs nur eine untergeordnete Bedeutung hat, schwierig.

Nur bei dem Ullrich-Turner-Syndrom und dem Prader-Willi-Labhart-Syndrom führt der Einsatz von STH zu einer deutlichen Verbesserung der Endgröße ^{75, 84}.

5. Durch Umweltfaktoren bedingter Kleinwuchs

Zu dieser Form des Kleinwuchses zählt man den KW bedingt durch eine chronische Mangelernährung und den psychosozialen Kleinwuchs ¹⁸.

Unzureichendes Wachstum ist eines unter vielen Symptomen, die bei quantitativer oder qualitativer Mangelernährung auftreten. Chronische Erkrankungen oder häufige akute Infekte können schon bei Säuglingen und Kleinkindern durch Appetitlosigkeit und entsprechende Nahrungsverweigerung zu einer Gedeihstörung führen. Gleiches gilt, wenn Nahrung, aus welchen Gründen auch immer, nicht verfügbar ist. Für ein regelhaftes Längenwachstum ist vor allem der Proteinanteil der Nahrung bedeutsam. Fehlt über längere Zeit ein ausreichendes Eiweißangebot, kommt es durch eine unzureichende IGF-I-Sekretion zu irreparablen Längenmaßdefiziten, die umso ausgeprägter sind, je jünger ein Kind eine entsprechende Mangelernährung erleiden muss ⁷⁵.

Der psychosoziale KW tritt bei Kindern auf, die unter Vernachlässigungen oder Misshandlungen leiden, also emotional abgelehnt werden. Die psychosoziale Belastung der Kinder führt aus unbekannten Gründen zu einer verminderten Ausschüttung von Wachstumshormon. Die Diagnose wird meist erst im Nachhinein gestellt, wenn die belastenden Einflüsse wegfallen und das Kind plötzlich einen Wachstumsschub macht ⁷⁵.

6. Endokriner Kleinwuchs

Ein endokriner KW kann bedingt sein durch ¹⁸:

- Wachstumshormonmangel (GHD)
- Hypothyreose
- Unbehandeltes Adrenogenitales Syndrom bei Kindern > 12 Jahre
- Ungenügend behandeltes Cushing-Syndrom (paralleles Auftreten von Übergewicht und Wachstumsretardierung; dabei ist primär die Behandlung der Grunderkrankung erforderlich)
- Leydig-Zelltumor
- Unbehandelte Pubertas praecox bei Kindern > 12 Jahre
- Diabetes mellitus (Mauriac-Syndrom)

Dabei sind die beiden wichtigsten endokrinen Kleinwuchsformen die konnatale Hypothyreose sowie der Wachstumshormonmangel ⁸⁴.

Eine konnatale Hypothyreose wird bereits im Neugeborenenenscreening erfasst und eine Substitutionstherapie innerhalb der ersten vier Lebenswochen eingeleitet ⁸⁴.

Wachstumshormonmangel, für welchen das bereits nach dem ersten Lebensjahr einsetzende perzentilenflüchtige Wachstum typisch ist, hat entweder direkte Ursachen (totales oder relatives Fehlen von STH oder Sekretion von abnormen STH) oder wird indirekt verursacht durch erniedrigte Mengen von Wachstumsfaktoren, die STH-abhängig sind (z.B. IGF-1) und ist teils angeboren oder erworben ^{74, 84}. GHD kann idiopathische oder organische Ursachen haben, familiär oder sporadisch auftreten, mit genetischen Defekten (bis zu 30 %) oder mit neurosekretorischen Dysfunktionen verbunden sein ^{3, 74}. Der kongenitale Wachstumshormonmangel, welcher durch angeborene organische Defekte im Bereich der hypothalamisch-hypophysären Region entsteht, wirkt sich nicht auf das fetale Wachstum aus, stellt jedoch ein erhöhtes Risiko für perinatale Erkrankungen dar und führt ab dem zweiten Lebensjahr zu einer stark verminderten Längen- und Gewichtsentwicklung ⁶⁶. An einen Wachstumshormonmangel sollte immer dann gedacht werden, wenn auch nach dem 4. Lebensjahr kein Aufholwachstum erkennbar ist und es stattdessen zu einem zunehmenden perzentilenflüchtigen Wachstum kommt. Die Therapie besteht in allen Fällen in einer Substitution des STH, was bei rechtzeitigem Beginn eine im Normbereich gelegene Endgröße ermöglicht ⁸⁴.

7. Kleinwuchs infolge nicht endokrin bedingter Stoffwechselstörungen

Die folgende Aufzählung soll einen Überblick über die häufigsten nicht endokrinologisch bedingten Kleinwuchsformen geben:

➤ Renaler Kleinwuchs bedingt durch:

Chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Phosphatdiabetes, chronische Glomerulonephritis, Nierenfehlbildungen mit chronischen Infekten

➤ Intestinaler Kleinwuchs bedingt durch:

Malabsorption, zystische Fibrose, Zöliakie, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Megakolon

➤ Hepatischer KW verursacht durch:

Chronische Hepatitis, Glykogenosen

- Anoxämischer KW bedingt durch:
Angeborene Herzfehler mit Zyanose, chronische Anämie, Bronchiektasien
- Speicherkrankheiten, wie z.B.:
Gaucher-Krankheit, Niemann-Pick-Krankheit, Hand-Schüller-Christian-Krankheit, Dysostosis multiplex

Die Therapie dieser Kleinwuchsformen umfasst in erster Linie die Behandlung der Grunderkrankung. Bei kleinwüchsigen Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz hat sich jedoch inzwischen auch die Therapie mit Wachstumshormon etabliert. Erste Erfolg versprechende Therapiestudien mit STH liegen auch für kleinwüchsige Kinder mit M. Crohn, Colitis ulcerosa und Zystischer Fibrose vor ⁸⁴.

8. Kleinwuchs bei ossären Erkrankungen (bzw. Skeletterkrankungen)

Zu den häufigsten Formen gehören die Achondroplasie, die Hypochondroplasie sowie die Rachitis ^{18, 75, 84}. Weiterhin genannt werden sollte die chondroektodermale Dysplasie und die Osteogenesis imperfecta ^{18, 75}. Charakteristisch ist der disproportionierte KW, wobei die Unterlänge geringer als die Oberlänge ist, und die im Röntgenbild zu erkennenden typischen Veränderungen ⁸⁴. Bei den meisten Formen konnte in der Zwischenzeit der zugrunde liegende molekulargenetische Defekt nachgewiesen werden, eine medikamentöse Beeinflussung ist jedoch aufgrund der Komplexität der Probleme kaum möglich. Erfolgreich, auch im Sinne des Kleinwuchses, behandelt werden kann lediglich die Rachitis, bei der eine Kombinationstherapie mit Calcium und Vitamin D eingesetzt wird, jedoch sind häufig zusätzliche Korrekturoperationen erforderlich ⁸⁴.

2.3.3. Behandlung kleinwüchsiger SGA- Kinder mit Wachstumshormon

Wenn das Aufholwachstum mit der Vollendung des 2. Lebensjahres nicht stattgefunden hat, kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass diese Kinder im gleichen Perzentilenkanal weiter wachsen und nicht mehr aufholen ⁹⁵. Diese Kinder erreichen erfahrungsgemäß ihre genetisch bedingte Endgröße nicht und bleiben somit auch als Erwachsene zu klein ⁹⁵. In den frühen 70er Jahren konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Behandlung mit Wachstumshormon bei SGA-Kindern zu einer kurzzeitigen Verbesserung des Wachstums führt ⁹⁵.

Allerdings hielt der wachstumsfördernde Effekt meist nicht an, da STH in einer relativ niedrigen Dosis an nur 2-3 Tagen pro Woche verabreicht wurde ⁹⁵. In den darauf folgenden Jahren war man sich einig, dass bei Kindern ohne STH-Mangel, deren Kleinwuchs andere Ursachen hatte (IUGR, Ullrich-Turner-Syndrom, Silver-Russel-Syndrom etc.), die Behandlung mit Wachstumshormon nicht hilfreich sei ⁹⁵. Als Mitte der 80er Jahre STH durch die rekombinante Herstellung leicht verfügbar wurde, nahmen sich viele Untersucher der Frage nach der Wirkung von Wachstumshormon bei Kindern mit SGA erneut an. Seitdem wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in welchen die ersten Kinder inzwischen bis zum Erreichen ihrer Endgröße untersucht werden konnten ⁹⁵. In den USA wurde die Langzeitbehandlung kleinwüchsiger SGA-Kinder, die bis zum Alter von 2 Jahren ihr Wachstum nicht aufgeholt haben, von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die europäischen Behörden haben sich im Juli 2003 diesem Beschluss angeschlossen, allerdings erst bei Kindern ab einem Alter von 4 Jahren und einer Körperhöhe < -2,5 SDS ⁹⁵.

Die überwiegende Anzahl der SGA-Kinder zeigt eine normale Sekretion von Wachstumshormon und normale Werte für die Wachstumsfaktoren IGF-I und IGFBP-3 im Serum ^{95, 96}. Trotzdem ziehen die meisten dieser Kinder von einer Therapie mit dem Wachstumshormon einen großen Nutzen. Diese wird im Vergleich zur Substitutionstherapie beim Wachstumshormonmangel in etwa der doppelten Dosierung verabreicht ⁹⁶. Seit Anfang der 90er Jahre wurde im Rahmen prospektiver randomisierter Studien der Effekt einer Wachstumshormontherapie bei kleinwüchsigen SGA-Kindern untersucht. Die Behandlung dieser Kinder (Alter 2-8 Jahre, Größe < -2 SD, Dosis 33 bzw. 67 µg/kg/Tag, entsprechend 0,7 bzw. 1,4 IU/kg/Woche) induzierte ein rasches, dosisabhängiges Aufholwachstum mit Normalisierung der Körperhöhe nach 3 Jahren ²⁰. Die unbehandelte Kontrollgruppe kleinwüchsiger SGA-Kinder zeigte während 2 Jahren keine Änderung des Größen-SDS (Standard Deviation Score). Berücksichtigt man, dass zu Beginn der Therapie die Größe der Kinder im Mittel bei -3,5 SDS lag (d.h. ca. 3,5 SD unter der Norm), so bringt ein Zuwachs von ungefähr 2,0 SD in der niedrig dosierten Gruppe und 2,7 SD in der Hochdosis-Gruppe nach 3 Jahren die Mehrheit der Kinder in den Normalbereich. Die Differenz der beiden Dosierungen war auch nach 6-jähriger Behandlung noch nachweisbar ^{20, 21, 25, 89, 95}.

Eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie kann im Einzelfall erwogen werden. Allerdings zeigten neuere Daten, dass die Mehrheit der Patienten nach

Unterbrechung der Behandlung eine deutlich verringerte Wachstumsgeschwindigkeit zeigt und den erreichten Größenzuwachs wieder verliert (sog. „catch-down“) ^{20, 31, 92, 95}. Inzwischen ist auch eine Vorhersage des frühen Behandlungserfolges bei kleinwüchsigen SGA-Kindern möglich, basierend auf Daten einer großen internationalen Datenbank (KIGS; Kabi International Growth Study) sowie von Patienten aus klinischen Studien ⁶⁸. Nach dieser Prädiktion, basierend auf den Daten von mehr als 600 behandelten SGA-Kindern, ist die Wachstumshormondosis die wichtigste Einflussgröße auf den Effekt der Behandlung im ersten Jahr. Danach sind die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Behandlungsjahr und das Alter bei Therapiebeginn von Bedeutung. Generell ist die Antwortfähigkeit auf Wachstumshormon jüngerer Kinder (Vorschulalter) besser als bei älteren (präpubertären) Kindern ^{15, 20, 44, 68, 95}. Das Körpergewicht sowie die mittlere Elterngröße haben ebenfalls noch einen Effekt ^{15, 68}. Die frühe und kurzzeitige (2-3 Jahre) Behandlung mit STH in einer erhöhten Dosis ist geeignet, die Körperhöhe der meisten kleinwüchsigen SGA-Kinder zu normalisieren. Die Mehrheit der Patienten benötigt nach der Normalisierung der Körperlänge eine kontinuierliche Behandlung über einen längeren Zeitraum, möglicherweise ist dann eine niedrigere Dosierung ausreichend ⁹⁵. Da das Wachstumshormon die Glukosekonzentration im Serum erhöht und gleichzeitig die Insulinsensitivität senkt, ist bei Kindern mit SGA, welche ohnehin ein idiopathisches Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz im späteren Leben haben, der Glukosestoffwechsel unter STH-Therapie prinzipiell kontrollbedürftig ⁹⁵. In Studien ist jedoch belegt, dass es unter der Therapie mit Wachstumshormon zwar zur Abnahme der Insulinsensitivität kommt, die Glukose-Homöostase jedoch nicht beeinflusst wird und dass nach dem Absetzen der Therapie die Insulinspiegel wieder auf Normalwerte absinken ^{8, 14, 40}.

Zusammengefasst kann die Wachstumshormonbehandlung bei kleinwüchsigen SGA-Kindern die Körperhöhe der Mehrheit innerhalb von 2-3 Jahren normalisieren. Dieser Effekt ist dosisabhängig, bei Verwendung der niedrigeren Dosis dauert es wesentlich länger bis zum Erreichen der normalen Körpergröße. Je jünger die Kinder sind, desto besser fällt das Aufholwachstum aus. Eine Unterbrechung der Therapie führt wieder zu einem relativen Größenverlust. In den ersten beiden Lebensjahren sollten diese Kinder auf keinen Fall mit STH behandelt werden, da ein spontanes Aufholwachstum noch möglich ist. Die europäischen Zulassungsbehörden haben daher das Alter für den Therapiebeginn vorsorglich auf 4 Jahre festgelegt.

3. Ziele der Arbeit

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, den Wachstumsverlauf von primordial kleinwüchsig geborenen Kindern zu untersuchen. Unser besonderes Interesse galt dabei dem Aufholwachstum.

Insbesondere sollten folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Gibt es Veränderungen der Häufigkeit von SGA (definiert als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und/oder Geburtslänge kleiner als Mittelwert minus 2 Standardabweichungen, Voigt, 1996) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes?
- Können Risikofaktoren für einen primordialen Kleinwuchs identifiziert werden?
- Welche Rolle spielt der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft?
- Entspricht der Anteil der Kinder ohne Aufholwachstum den Angaben vergleichbarer Studien?
- Gibt es Einflussfaktoren auf das Aufholwachstum?
- Wie entwickelt sich das Körpergewicht bei primordial kleinwüchsigen Kindern?
- Zeigen sich bei den kleinwüchsigen Kindern Störungen der Schilddrüsenfunktion?
- Gibt es kleinwüchsige Kinder mit einem Wachstumshormonmangel oder einer neurosekretorischen Dysfunktion als Ursache des ausbleibenden Aufholwachstums?
- Wie beeinflusst eine Wachstumshormontherapie die Körperlänge und das Körpergewicht?
- Ist zusätzlich zu den gültigen Vorsorgerichtlinien die prinzipielle Einrichtung einer speziellen Nachsorgeuntersuchung für SGA-Kinder sinnvoll?

4. Methodik

4.1. Patienten

Anhand der perinatologischen Basis-Erhebungsbögen der Universitäts-Frauenklinik Jena und der Frauenklinik Gera wurden alle Neugeborenen der Geburtenjahrgänge 1992 bis 2002 mit einer Wachstumsretardierung ermittelt. Mit Hilfe der hier fixierten Basisdaten (voraussichtlicher Entbindungstermin, Tag der Entbindung, Geschlecht, Geburtsgewicht und Geburtslänge) konnte jedes Kind tragzeitbezogen den aktuellen Perzentilenkurven nach Voigt zugeordnet werden. Aufgenommen wurden alle Kinder, die den folgenden Kriterien, welche in Tabelle 4-1 dargestellt sind, entsprechen konnten:

Tabelle 4-1: Kriterien für die Patientenauswahl

- Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (Voigt, 1996, tragzeitbezogen) und/oder
- Geburtslänge kleiner als Mittelwert minus 2 Standardabweichungen (Voigt, 1996, tragzeitbezogen)
- Lebendgeburt
- Einlingsschwangerschaft

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein extremer familiärer Kleinwuchs vermutet wurde. Ausschlusskriterium war dementsprechend eine Körperlänge der Mutter unter 145 cm (da die Körpergröße der Väter nicht in den Perinatalbögen vermerkt ist).

Es wurden insgesamt 2447 Kinder ermittelt, welche diese Kriterien erfüllten. Bei diesen SGA-Geborenen handelt es sich bei 49,9 % um Jungen und bei 50,1 % um Mädchen und die Schwangerschaftsdauer betrug im Mittel 39,2 SSW.

Aus den Geburtsparametern der so ermittelten SGA-Kinder wurden die SDS-Werte für Geburtslänge und Geburtsgewicht ermittelt (Lawrence et al., 1989).

Aus diesem Kollektiv wurden alle Kinder ausgewählt, welche eine Geburtslänge und/oder ein Geburtsgewicht $\leq -2,5$ SDS haben. Dies trifft für 383 Kinder zu, wobei 44,1 % männlich und 55,9 % weiblich sind. Bei diesen stark retardierten SGA-Geborenen dauerte die Schwangerschaft im Durchschnitt 38,2 SSW.

Die Eltern, der auf diese Weise eruierten Kinder, wurden angeschrieben und um Angabe der aktuellen Größe, des aktuellen Gewichts sowie ihrer eigenen Körpergrößen gebeten.

Eltern, die bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Angaben gemacht hatten, wurden in einem persönlichen Telefongespräch um Übermittlung der erforderlichen Daten ersucht.

Letztendlich konnten aktuelle Angaben von 112 Kindern ermittelt werden, wobei im Folgenden nur 108 Kinder Berücksichtigung finden konnten, da bei 4 Kindern ein Syndrom als Ursache der Wachstumsretardierung bekannt war.

Diese 108 Kinder, darunter 43 Jungen (39,8 %) und 65 Mädchen (60,2 %), waren im Mittel 8,0 Jahre alt (Min. 2,5 Jahre, Max. 13,5 Jahre).

Mit Hilfe der Größe sowie dem Zeitpunkt der jeweiligen Messung wurden die Kinder, so entsprechende Daten vorlagen, den aktuellen Wachstumskurven nach Hesse et. al. (1997) zugeordnet und die aktuelle Länge in SDS errechnet.

Die Eltern der 33 Kinder, bei welchen kein Aufholwachstum stattgefunden hat (Körperlänge $\leq -2,0$ SDS), wurden in einem erneuten Anschreiben zu einer Nachkontrolle in die endokrinologische Sondersprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Jena eingeladen. Die Untersuchungsgruppe umfasste 30 kleinwüchsige Kinder, darunter 13 Jungen und 17 Mädchen, die im Durchschnitt 7,6 Jahre (Min. 3,0 Jahre, Max. 13,4 Jahre) alt waren.

4.2. Untersuchung

Die wesentlichen Inhalte der Untersuchung sind zur Übersicht in Tabelle 4-2 aufgeführt.

Tabelle 4-2: Inhalte der Untersuchung

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Schwangerschafts- und geburtshilfliche Anamnese, eigene Anamnese und Familienanamnese○ Angaben zu Körperlängen der Eltern und Großeltern○ Körperliche Untersuchung (Haut, Schilddrüse, Cor, Pulmo, Abdomen, Dysmorphien)○ Anthropometrische Messung (Körperlänge und Körpergewicht)○ Entwicklungs- und Reifezeichen (Pubertätsstadien nach Tanner)○ Anlegen einer Wachstumskurve unter Berücksichtigung vorhandener Werte○ Knochenalter○ Abnahme folgender Laborparameter:<ul style="list-style-type: none">➤ IGF-I und IGFBP-3➤ TSH basal, T4, fT4➤ Kreatinin, Harnstoff, CK, ALAT, ASAT, GLDH, LDH, Gamma-GT, AP, Gesamt-Protein○ Zusätzliche Diagnostik:<ul style="list-style-type: none">➤ Zusätzlich bei Verdacht auf möglichen Pubertätsbeginn: LH, FSH, Östradiol bzw. Testosteron➤ Zusätzlich bei kleinwüchsigen Kindern mit Stigmata: Chromosomenanalyse➤ Zusätzlich bei Untergewicht bezogen auf KL: Gliadin-AK, Transglutaminase-AK, Endomysium-AK➤ Weiterführend bei path. IGF-I u/o IGFBP-3- Konz.: Arginin- und Clonidin-Test, evt. Nachtprofil➤ Weiterführend bei path. LH-, FSH-, Testosteron/Östradiol- Konz.: LHRH-Test➤ Weiterführend bei path. Schilddrüsenhormonkonz.: TRH-Test○ Therapieverschlagn bzw. laufende Therapie |
|---|

Eine gezielte Anamnese hatte bei der Diagnostik des Kleinwuchses eine richtungsweisende Bedeutung. Weiterhin wurde eine exakte Bestimmung der Körperlänge und des Körpergewichtes durchgeführt, diese mit altersgemäßen Normwerten verglichen und das Knochenalter mittels Röntgenaufnahme der linken Hand bestimmt. Es schloss sich die genaue Erhebung der klinischen Befunde an, wobei auch auf eventuelle Dysmorphien geachtet wurde.

Außerdem erfolgte die im Nachstehenden erläuterte Labordiagnostik.

Als Screeningmethode für einen Wachstumshormonmangel hat sich die Bestimmung der IGF-I- und IGFBP-3-Spiegel bewährt, da diese nicht der pulsatilen Schwankung des STH unterliegen. Bei erniedrigten Werten bestand der Verdacht auf einen STH-Mangel und es waren Stimulationstests (Arginin- und Clonidintest) erforderlich.

Ein adäquater Anstieg des STH in mindestens einem Test schloss einen klassischen STH-Mangel sicher aus. Zur Sicherung eines Hormonmangels musste eine mangelhafte Stimulierbarkeit in mindestens zwei Tests nachgewiesen werden. Letztlich bestand noch die Möglichkeit einer neurosekretorischen Dysfunktion für STH. Diese konnte durch ein so genanntes STH-Nachtprofil mit der Bestimmung des endogenen STH-Spiegels im Intervall von 20 Minuten gesichert bzw. ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, eine derartige Wachstumshormonsekretionsanalyse immer dann durchzuführen, wenn nach unauffälligen Stimulationstests bei niedrigen Wachstumsfaktoren weiter der Verdacht auf einen STH-Mangel besteht.

Die Schilddrüsenhormonparameter TSH, T4 und fT4 wurden bestimmt, um einen Mangel an Schilddrüsenhormon als Ursache des Kleinwuchses auszuschließen. Bei pathologischen Werten schloss sich ein TRH-Test zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypothyreose an.

Die Kreatinin-, Harnstoff- und CK-Werte wurden zum Ausschluss eines renalen Kleinwuchses bestimmt und ALAT, ASAT, GLDH, LDH und Gamma-GT, um mögliche Lebererkrankungen zu diagnostizieren. Die Bestimmung der AP diente zur möglichen Diagnostik von Knochen- (z.B. Rachitis), Darm- (z.B. M. Crohn, Colitis ulcerosa) oder Lebererkrankungen. Weiterhin wurde die Gesamtproteinkonzentration im Serum zur Feststellung einer möglichen Leberzirrhose, einem nephrotischen Syndrom, einer Malabsorption oder einer Mangelernährung bestimmt.

Bei kleinwüchsigen Kindern mit Stigmata wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt.

Weiterhin wurde bei kleinwüchsigen Kindern mit gleichzeitig bestehendem Untergewicht (bezogen auf die KL) zusätzliche Labordiagnostik (Bestimmung der Gliadin-, Endomysium- und Transglutaminase-Antikörper) zum Ausschluss eines intestinalen Kleinwuchses (z.B. verursacht durch Zöliakie) vorgenommen.

Bei Kindern mit einem möglichen Pubertätsbeginn wurde zusätzlich LH, FSH und Östradiol bzw. Testosteron bestimmt, um bei kleinwüchsigen Kindern mit einem retardierten Knochenalter gegebenenfalls eine medikamentöse Verzögerung der Pubertät und somit weiteres Wachstum zu erreichen. Waren diese Werte pathologisch, schloss sich ein GnRH-Test an. Im Rahmen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz würde eine Erhöhung der LH- und FSH-Konzentrationen nach Stimulation mittels GnRH ausbleiben.

4.3. Methoden

4.3.1. Untersuchungsmethoden und Definitionen

Chronologisches Alter (CA)

Das chronologische Alter wurde wie folgt berechnet:

$$CA = CA1 - CA2$$

CA1 ist das Untersuchungsdatum und CA2 das Geburtsdatum als Dezimalzahl. Diese werden bei Eingabe des jeweiligen Datums in die Tabellenkalkulation automatisch errechnet.

Für die Berechnung innerhalb der Tabellenkalkulation wurde folgende Formel verwendet:

$$CA = (C1 / 365) - (C2 / 365)$$

Zielgröße nach Molinari

Die Zielgröße nach Molinari stellt ein Maß für das genetische Wachstumspotential dar und besitzt, da man sich an der Größe der Eltern orientieren kann, in der Wachstumsdiagnostik große praktische Bedeutung. Kinder größerer Eltern sollten entsprechend größer als Kinder kleiner Eltern werden. Die Berechnung dieser genetischen Zielgröße (TH) basiert auf folgenden Formeln:

$$\text{Knaben: } ((KL \text{ Mutter} + KL \text{ Vater}) / 2) + 10,2$$

$$\text{Mädchen: } ((KL \text{ Mutter} + KL \text{ Vater}) / 2) - 2,6$$

Knochenalterbestimmung

Zur Bestimmung des Knochenalters wurde jeweils eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt und von einem Facharzt begutachtet. Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte nach der Methode von Greulich und Pyle^{75, 98}. Eine Beschreibung dieser Methode ist dem Theorieteil zu entnehmen.

Berechnung des SDS

Der standard deviation score wurde als Maß für die Abweichung von der Norm in Einheiten der Standardabweichung wie folgt berechnet:

$$\text{SDS} = \frac{\text{Istgröße des Patienten} - \text{altersgemäße Sollgröße (Tabellenwert)}}{\text{altersgemäße Standardabweichung (Tabellenwert)}}$$

4.3.2. Datenverarbeitung und Statistik

Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte auf einem Notebook unter Windows XP®.

Die Verarbeitung der Primärdaten sowie die Erstellung einiger Grafiken erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel. Die weitere Datenaufarbeitung beziehungsweise die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows 14.0® durchgeführt.

Neben Häufigkeiten wurden folgende Lage- und Streuungsmaße berechnet:

- Arithmetisches Mittel,
- Standardabweichung (SD),
- Minimum und
- Maximum

Für alle statistischen Untersuchungen wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p < 0,05$) als signifikant und von 1 % ($p < 0,01$) als hochsignifikant angesehen.

Folgende Verfahren wurden verwendet:

- Lineare Korrelationsanalyse
- Levene-Test der Varianzgleichheit
- Zweistichproben-t-Test, wenn Varianzen gleich sind
- Welch-Test bei ungleichen Varianzen

4.3.3. Orientierung an Referenzwerten

Auxiologische und laborchemische Referenzdaten im Einzelnen:

Geburtsgewicht + Geburtslänge zur Definition SGA:

- Referenz nach „SGA-Table“, Voigt et al., 1996^{85, 86}

Geburtsgewicht + Geburtslänge zur Berechnung des SDS (Mean, 1 SD) :

- Referenz nach Lawrence et al., 1989⁴⁸

Körpergewicht + Körpergröße:

- Referenz nach Hesse et al., 1997^{38, 98}

Schilddrüsenhormonparamter (altersabhängige Normwerte für TSH, T4, fT4):

- Normwerte gemäß Labor der Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Laboratoriumsdiagnostik

IGF-I + IGFBP-3 zur Berechnung des SDS (Mean, 1 SD):

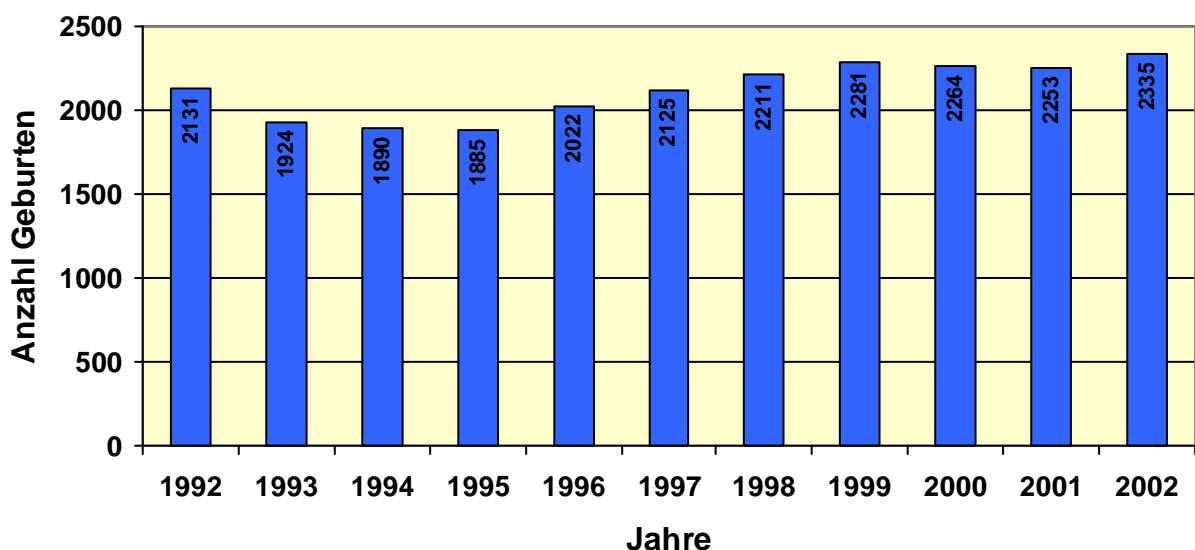
- Normwerte gemäß Labor der Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Laboratoriumsdiagnostik

5. Ergebnisse

5.1. Primärdaten

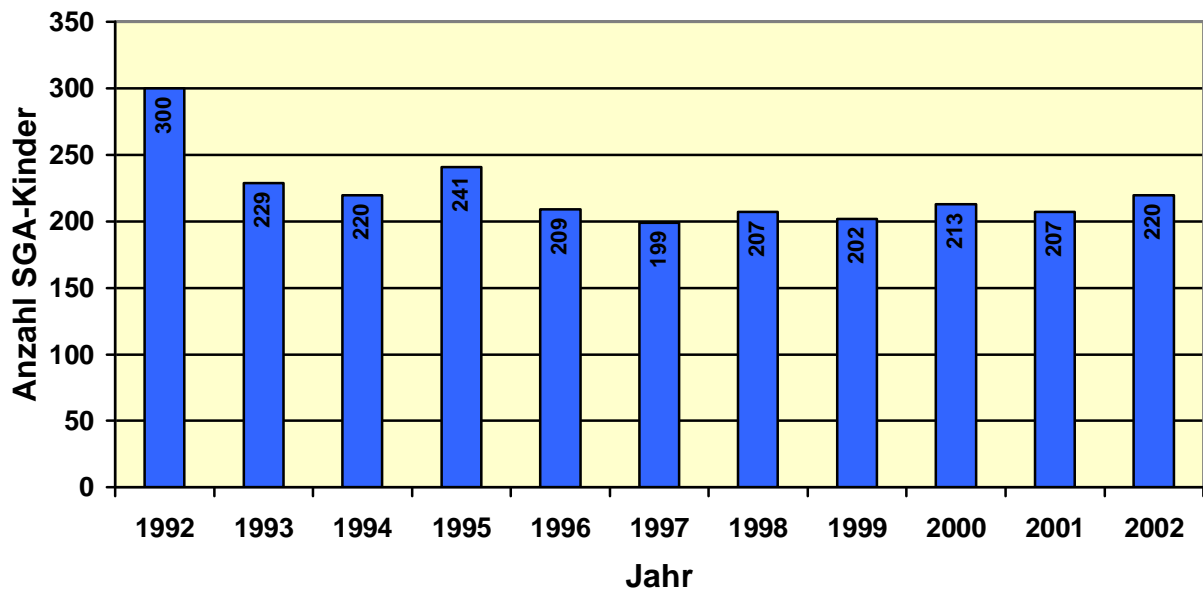
Von 1992 bis 2002 wurden in der Universitäts-Frauenklinik Jena und der Frauenklinik Gera 23.321 Kinder geboren. Abbildung 5-1 zeigt die Gesamtgeburtenszahlen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, wobei zu sehen ist, dass es zu einer leichten Zunahme der Geburtszahlen gekommen ist.

Abbildung 5-1: Gesamtgeburtenszahlen im Beobachtungszeitraum



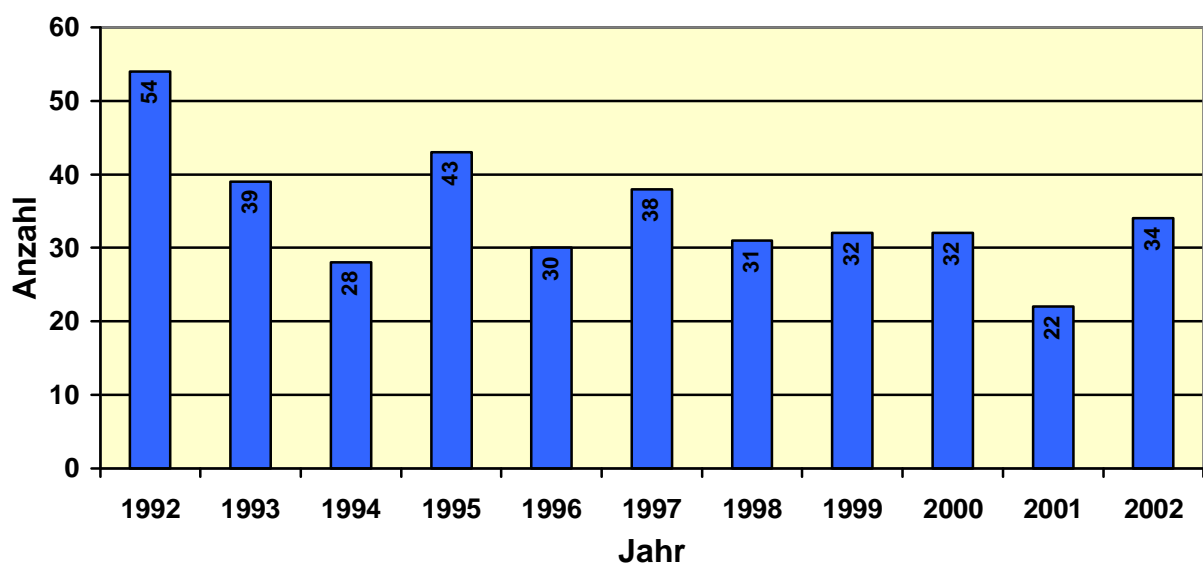
Im Beobachtungszeitraum finden sich insgesamt 2447 lebendgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und/oder einer Geburtslänge kleiner als der Mittelwert minus 2 Standardabweichungen bezogen auf die Gestationsdauer. Dies entspricht einem Prozentsatz von 10,5 % der lebendgeborenen Kinder. Die absoluten Zahlen für die einzelnen Jahre zeigt Abbildung 5-2.

Abbildung 5-2: Anzahl der SGA-Kinder pro Jahr



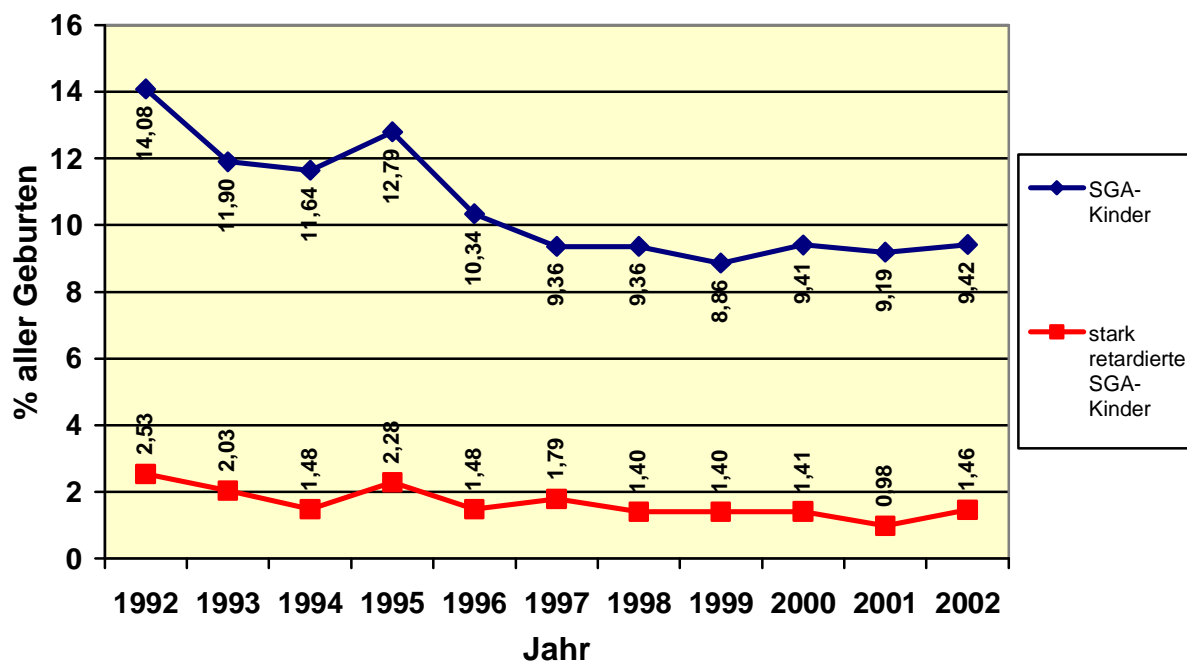
Um das Kollektiv der Kinder mit einer starken Wachstumsretardierung einzugrenzen, wurde der SDS (standard deviation score) des Geburtsgewichtes und der Geburtslänge bestimmt. 383 SGA-Neugeborene (1,6 %) liegen mit ihrem Geburtsgewicht und/oder ihrer Geburtslänge $\leq -2,5$ SDS. Abbildung 5-3 zeigt die Verteilung der stark retardierten SGA-Kinder auf die einzelnen Jahre des Beobachtungszeitraumes.

Abbildung 5-3: Anzahl stark retardierter SGA-Kinder pro Jahr



Bei einer im Verlauf schwankenden Geburtenrate spiegeln die absoluten Zahlen ein verzerrtes Bild über die Entwicklung der prozentualen Beteiligung retardierter Neugeborener am Gesamtkollektiv wieder. Abbildung 5-4 erlaubt den verlässlichen Vergleich zwischen den einzelnen Jahren. Diese Abbildung stellt den prozentualen Anteil der SGA-Kinder sowie der stark retardierten SGA-Neugeborenen in Bezug auf die Gesamtgeburtenszahlen dar.

Abbildung 5-4: Prozentualer Anteil der SGA-Kinder (bezogen auf alle Geburten)



Diese Abbildung zeigt, dass der Anteil an SGA-Geburten bezogen auf alle Lebendgeburten von 1992 mit 14,08 % bis 2002 mit 9,42 % abgenommen hat. Dies trifft ebenfalls auf die stark retardierten Neugeborenen zu, bei welchen der Anteil 1992 bei 2,53 % und 2002 lediglich bei 1,46 % lag.

In der folgenden Tabelle 5-1 sind die erhobenen Schwangerschafts- sowie Geburtsparameter der SGA-Kinder sowie der stark retardierten SGA-Neugeborenen in einer Übersicht dargestellt.

Tabelle 5-1: Überblick über die Schwangerschafts- und Geburtsparameter der SGA-Neugeborenen sowie der stark retardierten SGA-Kinder

	<u>SGA-Kinder</u> <u>(n = 2447)</u>			<u>Stark retardierte SGA-Kinder</u> <u>(n = 383)</u>		
	<u>n</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Bereich</u>	<u>n</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Bereich</u>
SSW	2446	39,2 ± 2,1	24 – 44	382	38,2 ± 2,6	29 – 42
GG [SDS]	2420	-1,64 ± 0,55	-4,49 – 0,66	382	-2,20 ± 0,78	-4,49 – 0,41
GL [SDS]	2407	-1,44 ± 1,03	-9,53 – 1,71	378	-2,95 ± 1,01	-9,53 – -0,46
PI [g/cm³]	2441	2,46 ± 0,35	0,63 – 7,98	380	2,58 ± 0,45	1,41 – 5,08
PHNA	2331	7,28 ± 0,08	6,68 – 7,55	349	7,28 ± 0,08	6,89 – 7,55
Alter Mutter [J]	2439	26,8 ± 5,2	14 – 44	382	26,9 ± 5,4	17 – 44
Anz. Zig/d	1845	2,0 ± 4,7	0 – 40	346	3,2 ± 6,2	0 – 40
KL Mutter [cm]	1899	164,1 ± 6,2	145 – 186	365	163,1 ± 6,5	145 – 180

5.1.1. Geschlechtsverteilung

Das SGA-Kollektiv verteilt sich auf 1220 (49,9 %) männliche und 1227 (50,1 %) weibliche Neugeborene.

In der Gruppe der stark wachstumsretardierten SGA-Kinder dominieren 214 Mädchen (55,9 %) gegenüber 169 Jungen (44,1 %).

In den weiteren Ausführungen wurden die Ergebnisse für Mädchen und Jungen nicht getrennt betrachtet, da es keine signifikanten Unterschiede gab.

5.1.2. Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtslänge, Ponderalindex und pH-Wert der Nabelarterie

Die 2447 SGA-Kinder wurden zwischen der 24. und 44. Schwangerschaftswoche geboren ($39,2 \pm 2,1$ SSW). 343 Kinder (14,0 %) sind mit weniger als 37 vollendeten SSW echte Frühgeburten. Das Geburtsgewicht liegt im Mittel bei $-1,64$ SDS $\pm 0,55$ SDS und die Geburtslänge bei $-1,44$ SDS $\pm 1,02$ SDS bezogen auf die Gestationsdauer.

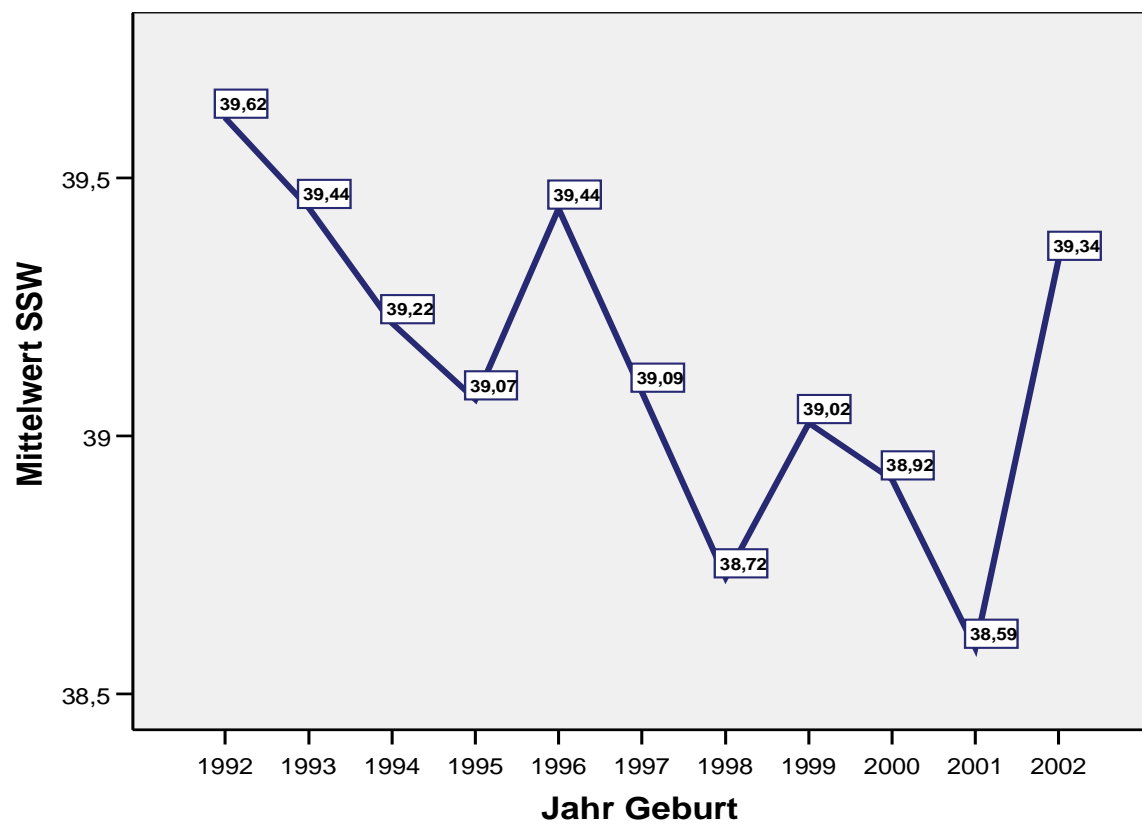
Bei den 383 stark retardierten Mädchen und Jungen erstreckt sich die Schwangerschaftsdauer von der 29. bis zur 42. SSW ($38,2 \pm 2,6$ SSW), wobei es sich bei 111 Kindern (29,0 %) um Frühgeburten handelt. Das mittlere Geburtsgewicht beträgt $-2,20$ SDS $\pm 0,78$ SDS, wohingegen die Geburtslänge im Mittel bei $-2,95$ SDS $\pm 1,01$ SDS liegt, jeweils bezogen auf die Gestationsdauer.

Der mittlere Ponderalindex beträgt im großen SGA-Kollektiv $2,46 \pm 0,35$ g/cm³ und bei den stärker retardierten Kindern $2,58 \pm 0,45$ g/cm³.

Der pH-Wert der Nabelarterie liegt in beiden Kollektiven bei $7,28 \pm 0,08$.

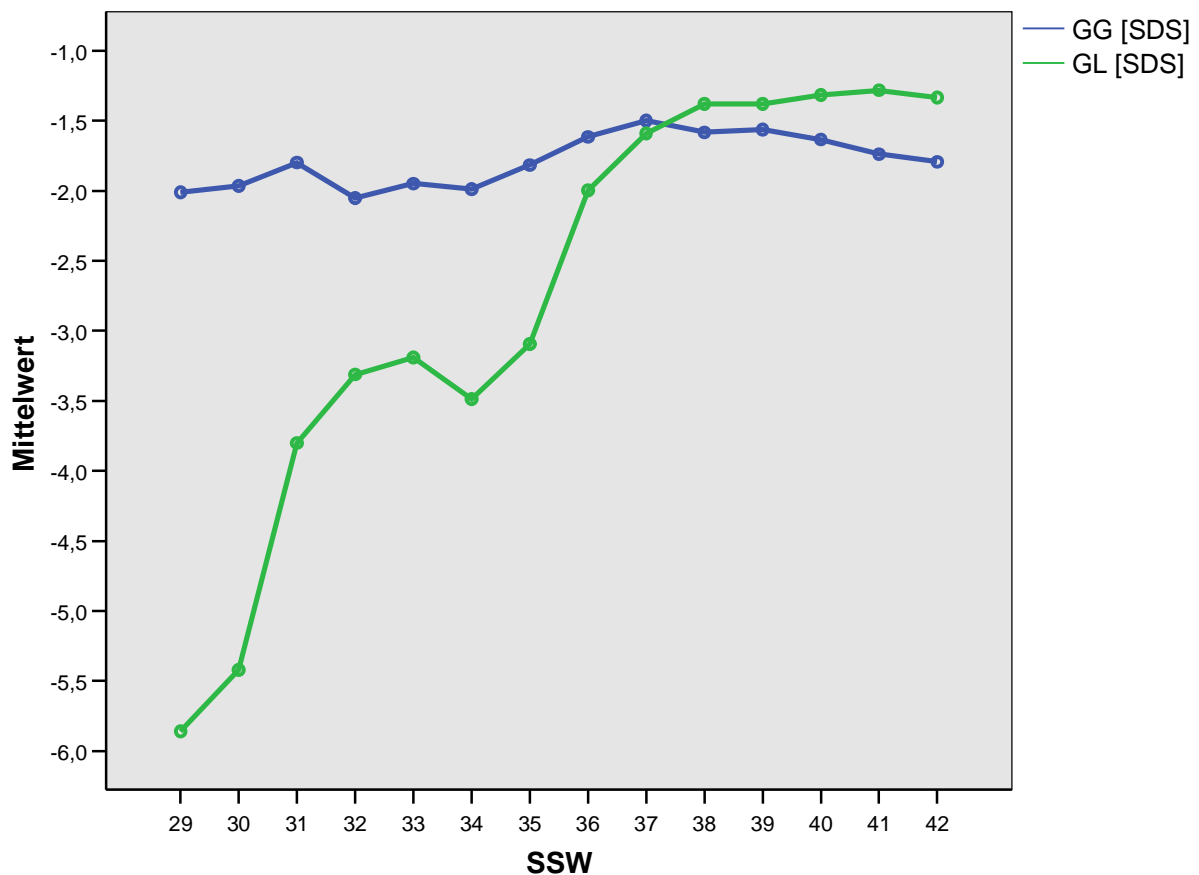
Bei den 2447 SGA-Geburten besteht eine geringe negative Korrelation zwischen dem Jahr der Geburt und der Schwangerschaftsdauer ($r = -0,10$; $p < 0,01$). Dies bedeutet, dass im Verlauf der analysierten Jahre der Zeitpunkt der Entbindung immer früher lag. Abbildung 5-5 zeigt diesen Zusammenhang.

Abbildung 5-5: Schwangerschaftsdauer im Verlauf des Beobachtungszeitraumes



Zwischen der Schwangerschaftsdauer und der Geburtslänge konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang festgestellt werden, welcher zeigt, dass mit zunehmender SSW die Abweichung der Geburtslänge von der Norm geringer wird ($r = 0,29$; $p < 0,01$). Diese Korrelation konnte jedoch für das Geburtsgewicht nicht nachgewiesen werden. Abbildung 5-6 verdeutlicht noch einmal diese Feststellungen.

Abbildung 5-6: Geburtslänge und Geburtsgewicht bei zunehmender Schwangerschaftsdauer



Diese Grafik zeigt sehr deutlich, dass sich die Abweichung der Geburtslänge von der Norm bei den reifgeborenen SGA-Kindern (38. – 42. SSW) kaum unterscheidet. Dahingegen sieht man eine deutlich geringere Geburtslänge (SDS) bei den Frühgeburten (< 38. SSW), welche sich mit abnehmender Schwangerschaftsdauer immer weiter von der Norm entfernt. Für das Geburtsgewicht lassen sich diese deutlichen Zusammenhänge nicht darstellen.

Im SGA-Kollektiv sind 14,0 % der Kinder (343) mit weniger als 37 vollendeten SSW als Frühgeburten zur Welt gekommen, während die restlichen 86,0 % reifgeborene Kinder darstellen.

Von den zu früh geborenen Kindern waren 175 männlich und 168 weiblich. Tabelle 5-2 veranschaulicht die Unterschiede wichtiger Parameter dieser beiden Gruppen.

Tabelle 5-2: Reifgeborene vs. Frühgeborene

	Reifgeborene Kinder			Frühgeborene Kinder (< 38.SSW)		
	n	Mittelwert	± SD	n	Mittelwert	± SD
GG [SDS]	2089	-1,64	± 0,55	331	-1,63	± 0,59
GL [SDS]	2085	-1,33 ¹	± 0,90	322	-2,11 ¹	± 1,46
PI [g/cm ³]	2099	2,47 ¹	± 0,32	342	2,39 ¹	± 0,46
pH Nabelarterie	2021	7,28	± 0,08	310	7,27	± 0,08
APGAR 1 min	2074	8,4 ¹	± 1,3	324	7,2 ¹	± 2,2
Anzahl Zig/d	1589	1,9	± 4,6	256	2,6	± 5,5
Alter Mutter [Jahre]	2096	26,8	± 5,2	343	27,1	± 5,2
KL Mutter [cm]	1622	164,2	± 6,1	276	163,8	± 6,5

1: hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$)

Ein hochsignifikanter Unterschied bei Reifgeborenen vs. Frühgeborenen zeigt sich für die Geburtslänge ($p < 0,001$), die mit -2,11 SDS bei den Frühgeburten durchschnittlich viel geringer ist als bei den Reifgeborenen mit -1,33 SDS.

Ebenfalls konnte ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen für den Ponderalindex ($p = 0,002$) nachgewiesen werden.

Nicht verwunderlich ist der im Durchschnitt niedrigere APGAR-Wert in der 1. Minute nach der Geburt bei den zu früh geborenen Kindern, wobei ein hochsignifikanter Unterschied bei Reifgeborenen vs. Frühgeborenen besteht ($p < 0,001$).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen reif- und frühgeborenen SGA-Kindern bei dem SDS des Geburtsgewichts, dem pH-Wert der Nabelarterie, dem Ausmaß des Nikotinkonsums, dem Alter und der Körpergröße der Mutter festgestellt werden.

In dem Kollektiv der 2447 SGA-Geburten hat sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Geburtslänge bestätigt ($r = 0,27$; $p < 0,01$). Dieser besagt, dass umso größer die Abweichung des Geburtsgewichtes von der Norm ist, desto größer ist diese Abweichung auch bei der Geburtslänge.

Wichtig für das spätere Wachstum ist auch, ob die Neugeborenen symmetrisch oder asymmetrisch retardiert sind. Bei dieser Betrachtung wurde zunächst die 10. Perzentile und dann die 3. Perzentile als Grenze eingesetzt.

Tabelle 5-3 verdeutlicht diesen Sachverhalt.

Tabelle 5-3: Form der Retardierung

		Geburtslänge	
		$\geq 10.$ Perzentile	$< 10.$ Perzentile
Geburts- gewicht	$\geq 10.$ Perzentile	0 (0 %)	197 (8,1 %)
	$< 10.$ Perzentile	837 (34,3 %)	1406 (57,6 %)

		Geburtslänge	
		$> 3.$ Perzentile	$\leq 3.$ Perzentile
Geburts- gewicht	$> 3.$ Perzentile	1113 (45,6 %)	516 (21,1 %)
	$\leq 3.$ Perzentile	371 (15,2 %)	440 (18,0 %)

Wenn man die 10. Perzentile der Auswertung zu Grunde legt, sieht man, dass 57,6 % der Kinder eine symmetrische Wachstumsretardierung aufweisen, also ihr Geburtsgewicht sowie ihre Geburtslänge unter der 10. Perzentile liegen. 34,3 % der SGA-Geburten haben eine normale Geburtslänge, sind jedoch zu leicht und 8,1 % weisen ein normales Geburtsgewicht bei einer retardierten Länge auf. Dementsprechend sind 42,4 % der Kinder asymmetrisch retardiert.

Nimmt man nun die 3. Perzentile als Grundlage der Betrachtungen, wandelt sich das Bild. Nur 18,0 % der Neugeborenen liegen mit ihrem Geburtsgewicht und ihrer Geburtslänge unter/auf der 3. Perzentile und sind folglich stark symmetrisch wachstumsretardiert. Ein Großteil der Kinder (45,6 %) weist ein Geburtsgewicht sowie eine Geburtslänge über der 3. Perzentile auf. Insgesamt 36,3 % der SGA-Geborenen zeigen eine starke asymmetrische Wachstumsretardierung, wobei 21,1 % viel zu klein und 15,2 % viel zu leicht sind.

5.1.3. Alter der Mutter, Zigarettenkonsum und Körpergröße der Mutter

Das Alter der Mütter erstreckt sich bei den 2447 SGA-Geborenen von 14 bis 44 Jahre ($26,8 \pm 5,2$ Jahre). Dabei sind 159 Mütter (6,5 %) mit weniger als 20 Jahren sehr jung und 192 Mütter (7,8 %) mit mehr als 34 Jahren schon in einem fortgeschrittenerem Alter.

Der Zigarettenkonsum lag im Durchschnitt bei 2,0 Zigaretten pro Tag, wobei 40 Zig/d die maximale Menge darstellen. 58,0 % der Mütter gaben an, während der Schwangerschaft nicht geraucht zu haben, 17,6 % der Mütter bejahten den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft und 24,4 % machten keine Angaben. Die Mütter sind im Mittel $164,1 \text{ cm} \pm 6,2 \text{ cm}$ groß, wobei die Körperlänge von 145 cm bis 186 cm reicht.

In der Gruppe der 383 stark wachstumsretardierten Neugeborenen ist die jüngste Mutter 17 Jahre alt und die Älteste 44 Jahre ($26,9 \pm 5,4$ Jahre). 22 Mütter (5,7 %) sind jünger als 20 Jahre und 31 Mütter (8,1 %) befinden sich in einem Alter zwischen 35 und 44 Jahren.

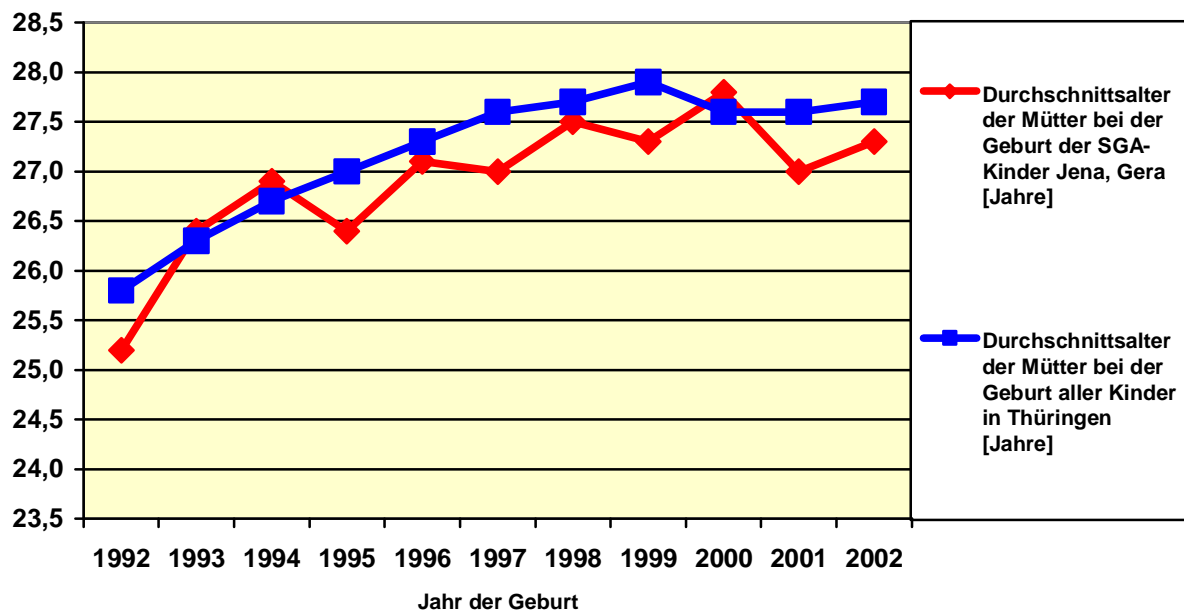
Der Mittelwert des Zigarettenkonsums liegt bei 3,2 Zig/d, wobei 40 Zig/d ebenfalls das Maximum darstellen. 64,0 % der Mütter verneinten das Rauchen während der Schwangerschaft, 26,9 % bestätigten dieses und von 9,1 % der Mütter liegen keine Angaben vor.

Die Körpergröße der Mütter erstreckt sich von 145 cm bis 180 cm ($163,1 \pm 6,5 \text{ cm}$).

Im großen SGA-Kollektiv zeigt sich eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsjahr und dem Alter der Mutter zur Geburt ($r = 0,11$; $p < 0,01$). Dies bedeutet, dass die Mütter im Verlauf der 11 Jahre immer älter geworden sind. So betrug das Durchschnittsalter 1992 25,2 Jahre während die Mütter 2002 im Mittel schon 27,3 Jahre alt waren.

Die Abbildung 5-7 zeigt diesen Verlauf, wobei zum Vergleich die Durchschnittsalter der Mütter bei der Geburt aller Kinder in Thüringen im Beobachtungszeitraum dargestellt sind. Diese Daten stammen vom Statistischen Landesamt Thüringen.

Abbildung 5-7: Verlauf des Alters der Mütter [Jahre] bei der Geburt der SGA-Kinder im Zeitraum von 1992-2002 verglichen mit der Entwicklung des Durchschnittsalters der Mütter bei der Geburt aller Kinder in Thüringen



Ebenfalls konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und dem Geburtsgewicht ($r = -0,05$; $p < 0,05$), jedoch nicht der Geburtslänge gefunden werden. Dies bedeutet, dass je älter die Mutter bei der Geburt war, umso weiter wich das Geburtsgewicht von der Norm ab.

Eine positive Korrelation besteht zwischen der Körpergröße der Mutter und dem Geburtsgewicht ($r = 0,06$; $p < 0,01$) und der Geburtslänge ($r = 0,09$; $p < 0,01$), woraus ersichtlich ist, dass je größer die Mütter sind, desto größer und schwerer sind auch die Kinder bei der Geburt.

Da die Geburtslänge durch die Körpergröße der Mutter etwas mehr beeinflusst und zudem bei der Berechnung des Ponderalindex in dritter Potenz berücksichtigt wird, konnte auch eine negative signifikante Korrelation zwischen der Größe der Mutter und dem Ponderalindex nachgewiesen werden ($r = -0,05$; $p < 0,05$).

Von besonderem Interesse sind die Auswirkungen des Nikotinkonsums der Mütter während der Schwangerschaft.

Um einen besseren Überblick zu gewährleisten, wurde das Kollektiv der SGA-Kinder in die Gruppen der rauchenden und nicht rauchenden Mütter während der Schwangerschaft eingeteilt.

Tabelle 5-4 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Parameter.

Tabelle 5-4: Raucher vs. Nichtraucher

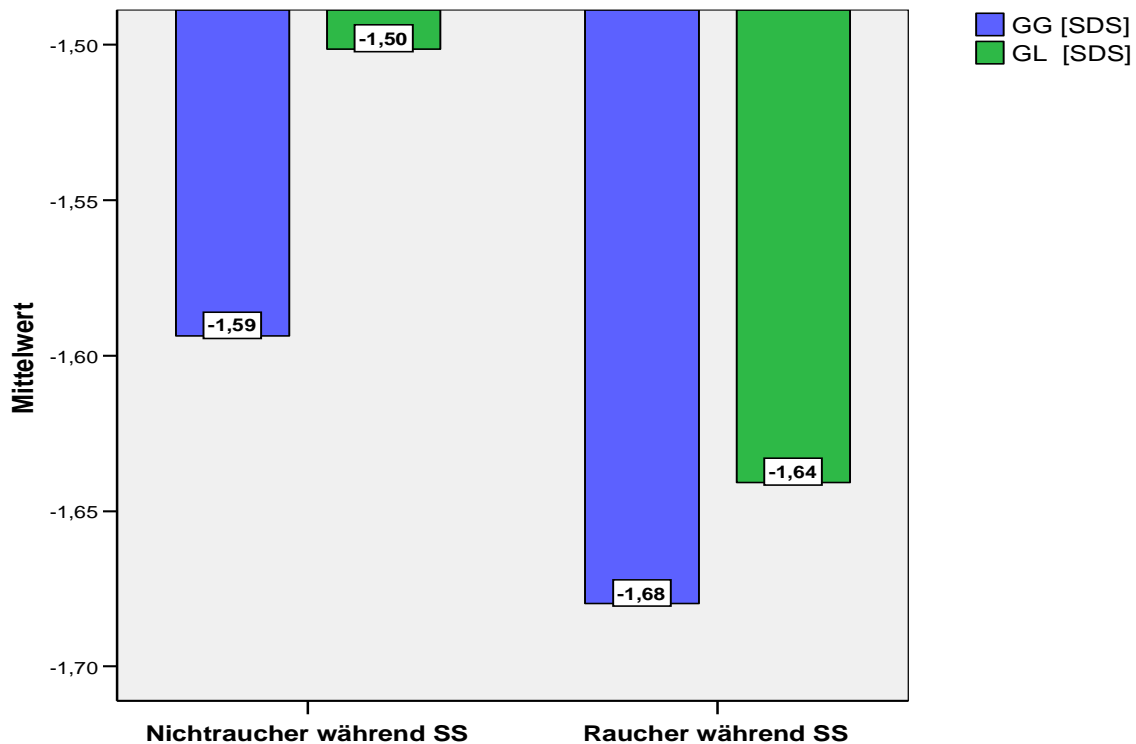
	Mütter Raucher			Mütter Nichtraucher		
	n	Mittelwert	± SD	n	Mittelwert	± SD
GG [SDS]	422	-1,68 ¹	± 0,62	1405	-1,59 ¹	± 0,57
GL [SDS]	419	-1,64 ¹	± 1,03	1395	-1,50 ¹	± 1,02
PI [g/cm ³]	429	2,50	± 0,35	1416	2,50	± 0,37
SSW	430	39,2	± 2,1	1420	39,2	± 2,1
Alter Mutter [Jahre]	428	25,9 ²	± 6,0	1416	27,1 ²	± 4,8
KL Mutter [cm]	418	163,7 ¹	± 6,0	1403	164,4 ¹	± 6,1

1: signifikanter Unterschied ($p < 0,05$)

2: hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$)

Der Zigarettenkonsum pro Tag korrelierte im großen SGA-Kollektiv negativ mit dem Geburtsgewicht ($r = -0,09$; $p < 0,01$) sowie mit der Geburtslänge ($r = -0,08$; $p < 0,01$). Daran ist ersichtlich, dass je mehr Zigaretten täglich während der Schwangerschaft geraucht wurden, umso kleiner und umso dünner waren die Kinder zur Geburt. Bei dem Vergleich der beiden Gruppen Raucher vs. Nichtraucher konnten, wie erwartet, signifikante Unterschiede für das Geburtsgewicht ($p = 0,016$) und die Geburtslänge ($p = 0,014$) nachgewiesen werden. Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass das mittlere Geburtsgewicht und die mittlere Geburtslänge der Neugeborenen, deren Mütter geraucht haben, geringer sind als bei den Nichtrauchern, was zur besseren Veranschaulichung in der Abbildung 5-8 dargestellt ist.

Abbildung 5-8: Geburtsgewicht [SDS] und Geburtslänge [SDS] bei Rauchern vs. Nichtrauchern während Schwangerschaft



Eine negative Korrelation zeigte sich zwischen dem Alter der Mutter und der Anzahl der Zigaretten/Tag, welche während der Schwangerschaft geraucht wurden ($r = -0,06$; $p < 0,01$). Dies besagt, je jünger die Mütter bei der Geburt waren, desto höher war der Nikotinkonsum in der Schwangerschaft. Bei den beiden Gruppen besteht ein hochsignifikanter Unterschied bei dem Alter der Mütter ($p < 0,001$). Im Mittel waren die Raucherinnen 1,2 Jahre jünger als die Nichtraucher.

Trotz fehlender signifikanter Korrelation zwischen Anzahl Zig/d und der KL der Mutter zeigt sich interessanterweise ein signifikanter Unterschied bei der Körpergröße der Mütter zwischen den Rauchern und den Nichtrauchern ($p = 0,038$). Die Mütter, welche den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft eingeräumt haben, sind im Durchschnitt 0,7 cm kleiner als die Nichtraucherinnen.

Kein signifikanter Zusammenhang und auch keine signifikanten Unterschiede konnten jeweils zwischen der Anzahl der Zigaretten, die pro Tag geraucht wurden, und der Schwangerschaftsdauer, dem Ponderalindex und dem pH-Wert der Nabelarterie nachgewiesen werden.

5.2. Aufholwachstum

Von den 383 angeschriebenen Elternpaaren übermittelten letztlich 112 Eltern aktuelle Größen- und Gewichtsangaben ihrer Kinder sowie die Körperlängen von Mutter und Vater. Dies entspricht einem Datenrücklauf von 29,2 %.

Bei den weiteren Ausführungen werden jedoch nur 108 Kinder berücksichtigt, da bei 4 Kindern ein Syndrom als Ursache des Kleinwuchses bekannt wurde und diese somit im Kapitel 5.3.6. gesondert dargestellt werden. Für 271 der ehemals stark wachstumsretardierten Kinder kann aufgrund des fehlenden Datenrücklaufs keine Aussage über den Wachstumsverlauf gemacht werden.

5.2.1. Datenrücklauf

Zum Zeitpunkt der aktuellen Messung waren diese 108 Kinder zwischen 2,5 und 13,5 Jahre alt. Tabelle 5-5 bietet eine zusammenfassende Auswertung des eingegangenen Zahlenmaterials.

Tabelle 5-5: Überblick Datenrücklauf

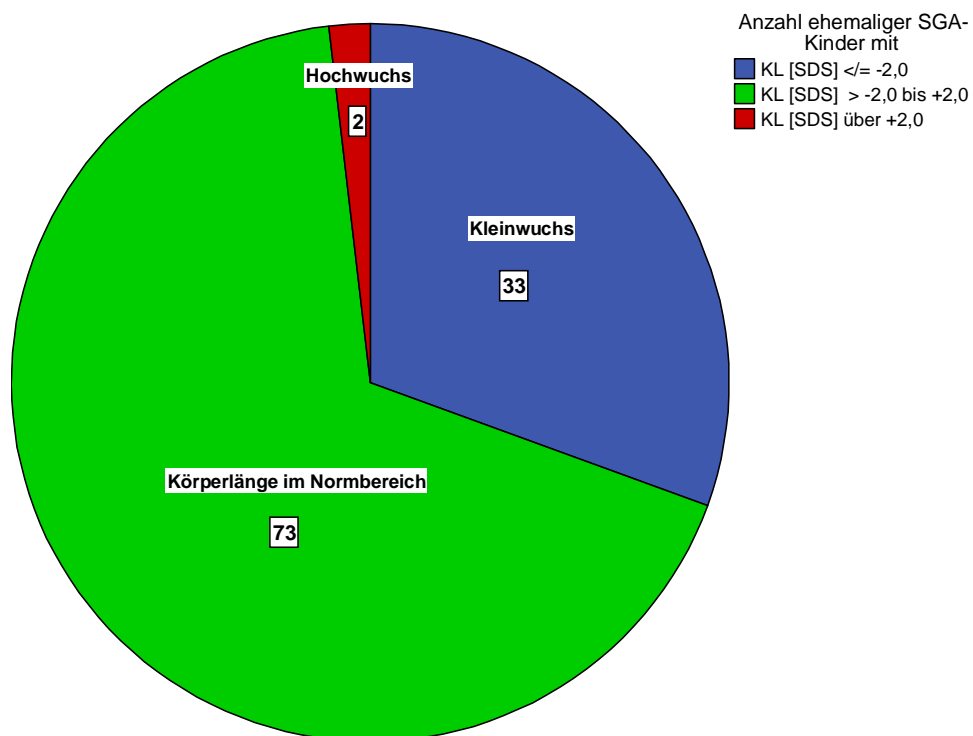
	<u>n</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>± SD</u>	<u>Bereich</u>
Alter Kind [Jahre]	108	8,0	± 3,4	2,5 – 13,5
Körpergröße [SDS]	108	-1,16	± 1,38	-5,56 – 2,22
Körpergewicht [SDS]	108	-0,02	± 0,95	-1,93 – 2,85
Target height (TH) [SDS]	100	-0,23	± 0,80	-1,58 – 2,75

In Kenntnis des exakten Datums der jeweiligen Messung konnte das genaue Alter der Kinder errechnet und somit die aktuelle Körperlänge und das aktuelle Körpergewicht in SDS bestimmt werden. Diese Auswertung ergab, dass 75 der 108 Kinder (69,4 %) ihren Wachstumsrückstand aufgeholt haben, wobei 73 Kinder mit ihrer Körpergröße im Normbereich liegen. Lediglich 2 Kinder fanden sich mit einer Körperlänge größer +2,0 SDS deutlich über der Norm.

33 Kinder, welche älter als 3 Jahre sind, weisen immer noch eine Wachstumsretardierung mit einer Körperlänge $\leq -2,0$ SDS auf und zeigen somit kein Aufholwachstum. Dies entspricht einem Anteil von 30,6 %.

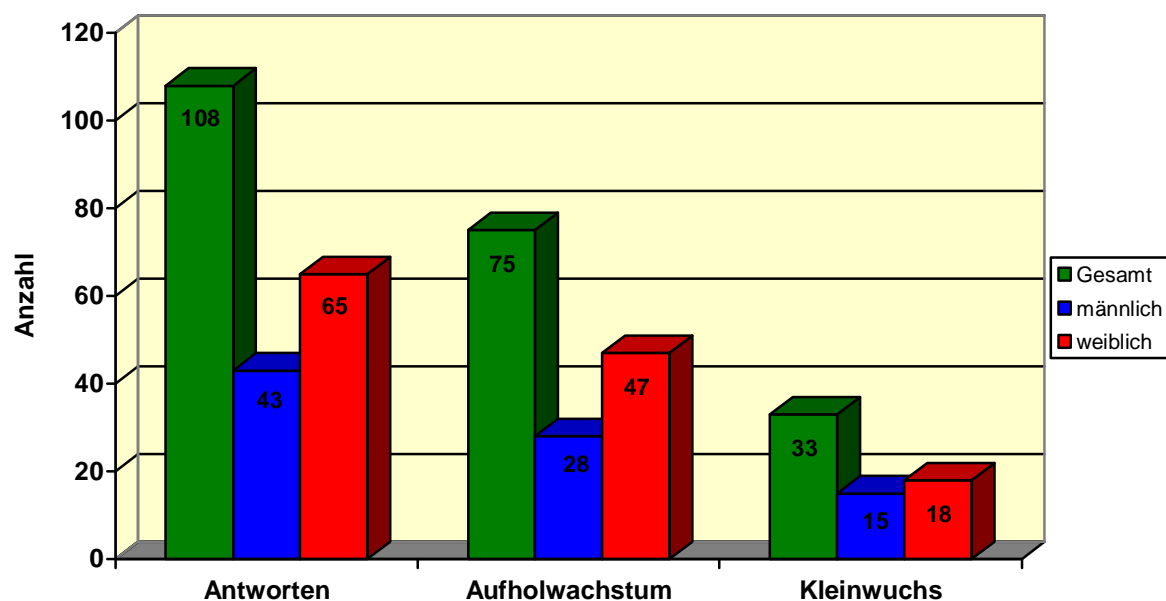
Diese Ergebnisse sind zur Übersicht in der Abbildung 5-9 dargestellt.

Abbildung 5-9: aktuelle Körperlänge ehemaliger SGA-Kinder (n = 108)



Die Abbildung 5-10 liefert eine Übersicht, wobei das Aufholwachstum durch eine aktuelle Körperlänge über $-2,00$ SDS definiert und entsprechend von dem Kleinwuchs mit einer Körpergröße $\leq -2,00$ SDS abgrenzt wurde.

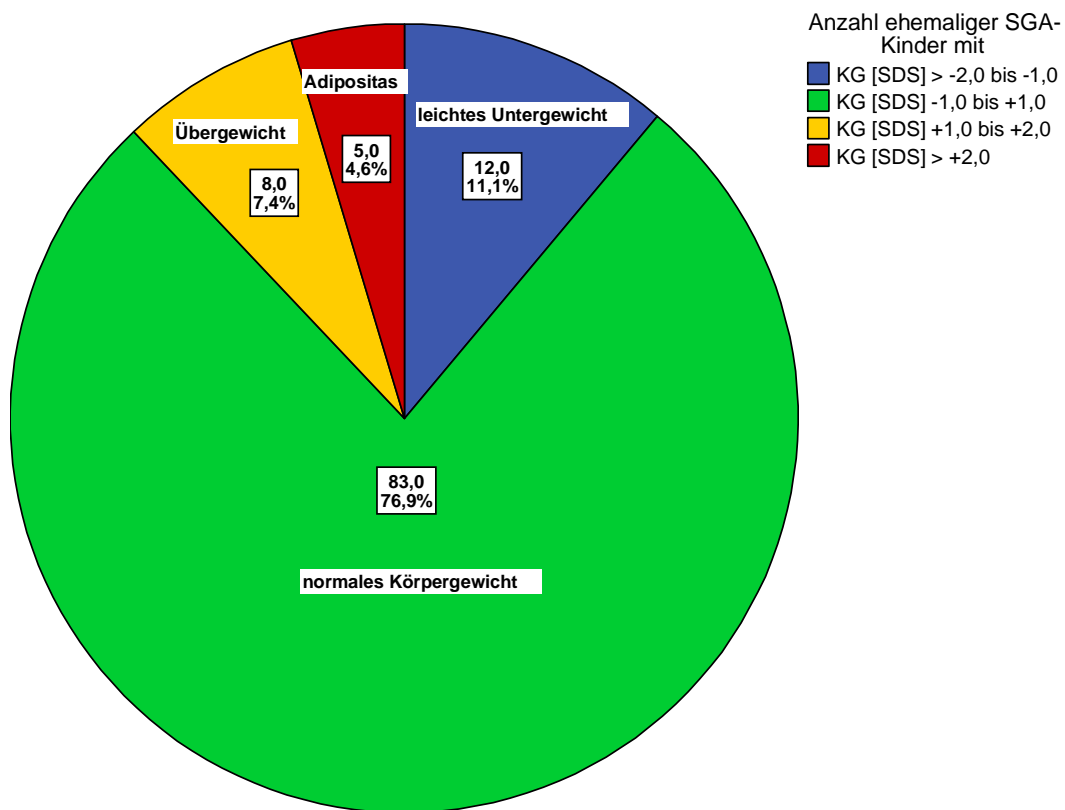
Abbildung 5-10: Übersicht Wachstum



Die Entwicklung des Körpergewichtes ist in Abbildung 5-11 dargestellt, wobei man sehen kann, dass keines dieser Kinder aktuell sehr untergewichtig ist ($KG \leq -2,0$ SDS), also alle Kinder ihr eventuell zur Geburt bestehendes Gewichtsdefizit ausgeglichen haben.

Jedoch finden sich auch 8 übergewichtige Kinder (7,4 %) mit einem Körpergewicht zwischen +1,0 und +2,0 SDS und sogar 5 adipöse Kinder (4,6 %) mit einem Gewicht über +2,0 SDS.

Abbildung 5-11: aktuelles Körpergewicht ehemaliger SGA-Kinder (n = 108)



5.2.2. Beeinflussung Aufholwachstum

Um mögliche Einflussfaktoren auf das Aufholwachstum beziehungsweise den persistierenden Kleinwuchs zu identifizieren, werden im Folgenden Schwangerschafts- und Geburtsparameter sowie elterliche Einflussgrößen dieser Kinder miteinander verglichen.

Tabelle 5-6 stellt diese Übersicht dar.

Tabelle 5-6: Aufholwachstum vs. Kleinwuchs

	Aufholwachstum (n=75)			Kleinwuchs (n=33)		
	n	Mittelwert	± SD	n	Mittelwert	± SD
GG [SDS]	75	-2,21	± 0,76	32	-2,15	± 0,76
GL [SDS]	75	-2,74 ¹	± 0,85	32	-3,40 ¹	± 1,39
PI [g/cm ³]	75	2,49	± 0,44	32	2,67	± 0,40
SSW	75	38,2	± 2,7	32	37,9	± 2,9
Anzahl Zig/d	71	1,5	± 3,7	13	6,9	± 13,8
Alter Mutter [Jahre]	75	28,3 ¹	± 5,1	32	25,8 ¹	± 4,5
TH [SDS]	68	-0,04 ²	± 0,79	32	-0,63 ²	± 0,67

1: signifikanter Unterschied ($p < 0,05$)

2: hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$)

Zwischen der aktuellen Körperlänge und der Geburtslänge konnte ein positiver, statistisch hochsignifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($r = 0,29$; $p < 0,01$). Das bedeutet, je größer die Abweichung der Geburtslänge von der Norm ist, desto geringer ist die Körperlänge im Kindesalter. Dies sieht man auch bei der Betrachtung der Mittelwerte für die Geburtslänge der beiden Populationen. Bei den Kindern mit Aufholwachstum betrug die mittlere Geburtslänge -2,74 SDS, während sie bei den kleinwüchsigen Kindern lediglich bei -3,40 SDS lag, wobei ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte ($p = 0,018$).

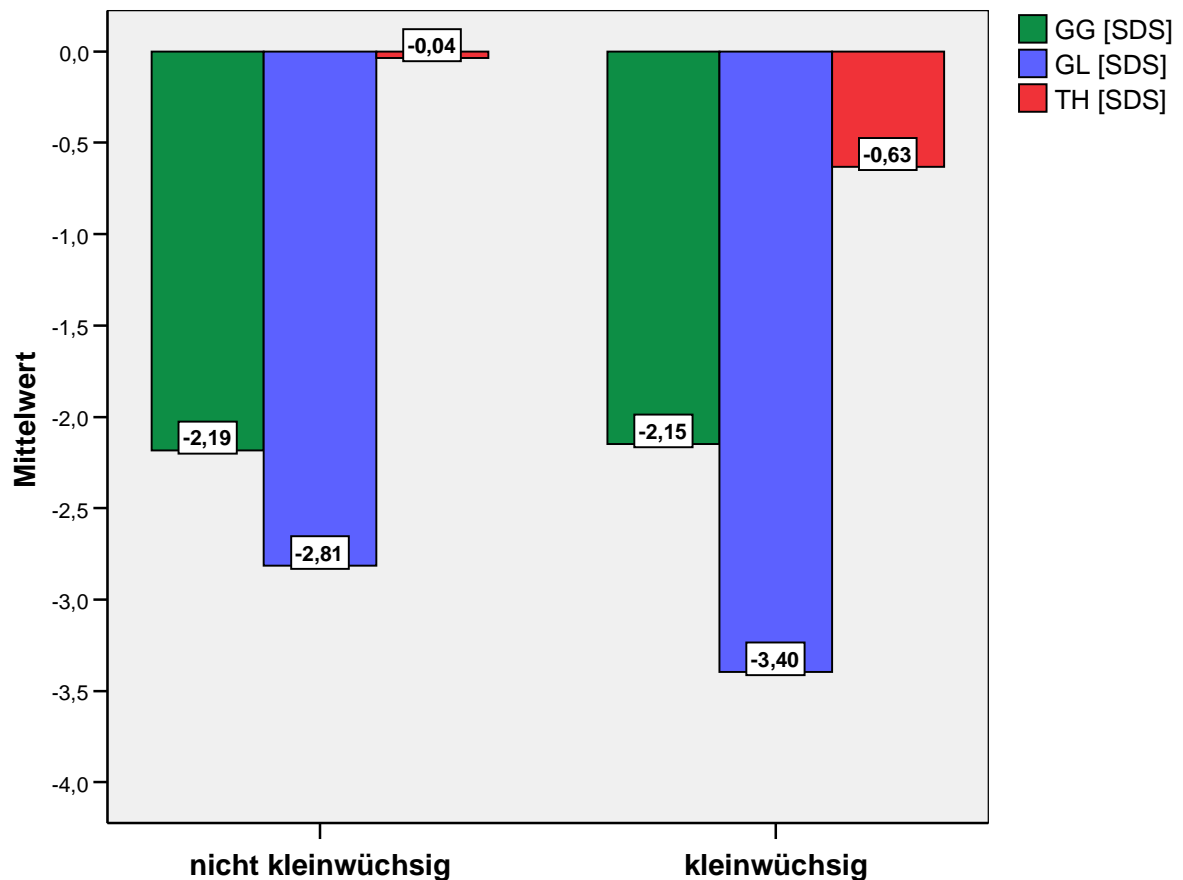
Ebenfalls stellt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der genetisch determinierten Zielgröße (TH) in SDS und der aktuellen Körpergröße dar. Dieser besagt, dass bei geringer TH die Körperlänge ebenfalls niedriger ist ($r = 0,49$; $p < 0,01$), was allgemein bekannt ist.

So liegt die mittlere TH bei den immer noch zu kleinen Kindern bei -0,63 SDS, während sie bei den Kindern, die ein Aufholwachstum zeigten, -0,04 SDS beträgt. Damit konnte ein hochsignifikanter Unterschied der TH zwischen Kindern mit und ohne Aufholwachstum nachgewiesen werden ($p = 0,0004$).

Eine positive Korrelation ergab sich zwischen dem Alter der Mutter bei der Geburt und der Körpergröße, was bedeutet, dass umso jünger die Mütter zur Geburt waren, desto kleiner sind die Kinder jetzt ($r = 0,19$; $p < 0,05$). Die Mütter der noch kleinwüchsigen Kinder waren im Durchschnitt 2,5 Jahre jünger als diejenigen der normalwüchsigen Kinder. Dieser Altersunterschied zwischen den Müttern kleinwüchsiger Kinder und den Müttern von Kindern mit Aufholwachstum ist signifikant ($p = 0,015$).

Diese Zusammenhänge werden zur Verdeutlichung in der Abbildung 5-12 dargestellt. Man sieht, dass sich das mittlere Geburtsgewicht der Kinder mit Aufholwachstum und der kleinwüchsigen Kinder kaum unterscheidet, wohingegen die Geburtslänge und die TH bei den Kindern ohne Aufholwachstum im Mittel niedriger sind.

Abbildung 5-12: Unterschied GG, GL und TH zwischen Kindern mit und ohne Aufholwachstum



Es bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen der jetzigen Körperlänge und dem Geburtsgewicht, dem Ponderalindex und der Schwangerschaftsdauer.

Ebenfalls fand sich zwischen der Körperlänge und der Anzahl der Zigaretten pro Tag keine Korrelation, wobei jedoch auf die geringe Anzahl der Angaben (13) über das Ausmaß des Nikotinkonsums bei den kleinwüchsigen Kindern hingewiesen werden muss, welche dieses Ergebnis eventuell verfälscht.

Somit konnten für das Geburtsgewicht, den Ponderalindex, die Schwangerschaftsdauer und das Ausmaß des Nikotinkonsums keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Aufholwachstum festgestellt werden.

In Bezug auf den Einflussfaktor „Rauchen“ kommt der folgende Vergleich zu deutlicheren Ergebnissen. Nur 70,6 % der Kinder von rauchenden Müttern zeigen ein Aufholwachstum, während 85,5 % der Kinder, deren Mütter den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft verneinten, mit ihrer aktuellen Körpergröße im Bereich der Norm liegen. Somit zeigt sich bei der Berechnung des relativen Risikos, dass Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, ein 2,0-fach höheres Risiko für das Ausbleiben des Aufholwachstums aufweisen als Kinder von Nichtraucherinnen.

Die Art der Wachstumsretardierung zur Geburt – symmetrisch oder asymmetrisch – stellt ebenfalls einen Einflussfaktor auf das spätere Aufholwachstum dar. Die folgende Abbildung 5-13 zeigt diesen Sachverhalt.

Unter den Kindern, deren Eltern auf unser Anschreiben geantwortet haben, waren 79,6 % (86 Kinder) bei der Geburt asymmetrisch retardiert, während 19,4 % (21 Kinder) ein Geburtsgewicht sowie eine Geburtslänge $\leq -2,5$ SDS aufwiesen und somit symmetrisch retardiert waren.

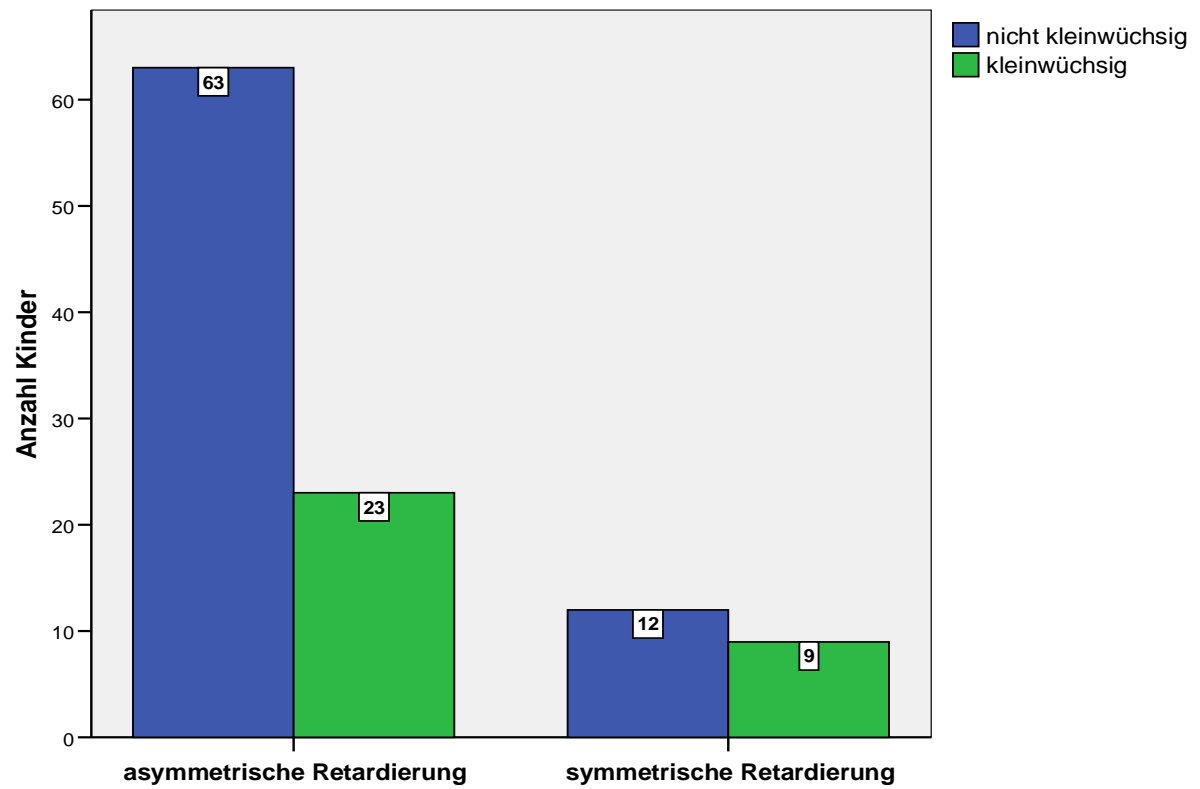
Bei den zur Geburt asymmetrisch wachstumsretardierten Kindern zeigen 63 Kinder (73,3 %) ein Aufholwachstum und 23 Kinder (26,7 %) liegen mit ihrer aktuellen Körperlänge $\leq -2,0$ SDS.

Dagegen weisen nur 12 Kinder (57,1 %) aus der Gruppe der ehemaligen symmetrisch retardierten Neugeborenen ein Aufholwachstum auf und 9 Kinder (42,9 %) sind kleinwüchsig geblieben.

Man kann erkennen, dass der Anteil von Kindern mit Aufholwachstum bei den asymmetrisch retardierten SGA-Kindern mit 73,3 % deutlich höher liegt als bei den symmetrisch retardierten Mädchen und Jungen, bei denen dieser Anteil nur 57,1 % beträgt.

Berechnet man das relative Risiko, so ergibt sich, dass ehemals stark symmetrisch wachstumsretardierte SGA-Kinder ein 1,6-fach höheres Risiko für das Ausbleiben des Aufholwachstums haben als asymmetrisch retardierte Kinder.

Abbildung 5-13: Auswirkungen der Art der Wachstumsretardierung auf späteres Wachstum



5.3. Untersuchung

Alle Kinder mit einer Körpergröße $\leq -2,0$ SDS wurden zu einer Untersuchung in unserer endokrinologische Sprechstunde eingeladen. Von den oben beschriebenen 33 Knaben und Mädchen stellten sich letztlich 30 Kinder, darunter 13 Jungen und 17 Mädchen vor. Dies entspricht einer Rückmeldung von 90,9 %.

5.3.1. Alter

Zum Zeitpunkt der Vorstellung waren die Kinder zwischen 3,0 Jahre und 13,4 Jahre und im Mittel $7,6 \pm 3,2$ Jahre alt.

5.3.2. Anthropometrische Messungen, TH und Knochenalterbestimmung

Die Körperlänge dieser 30 Kinder betrug im Mittel $-2,78 \pm 0,58$ SDS und erstreckte sich von $-4,31$ SDS bis $-2,00$ SDS.

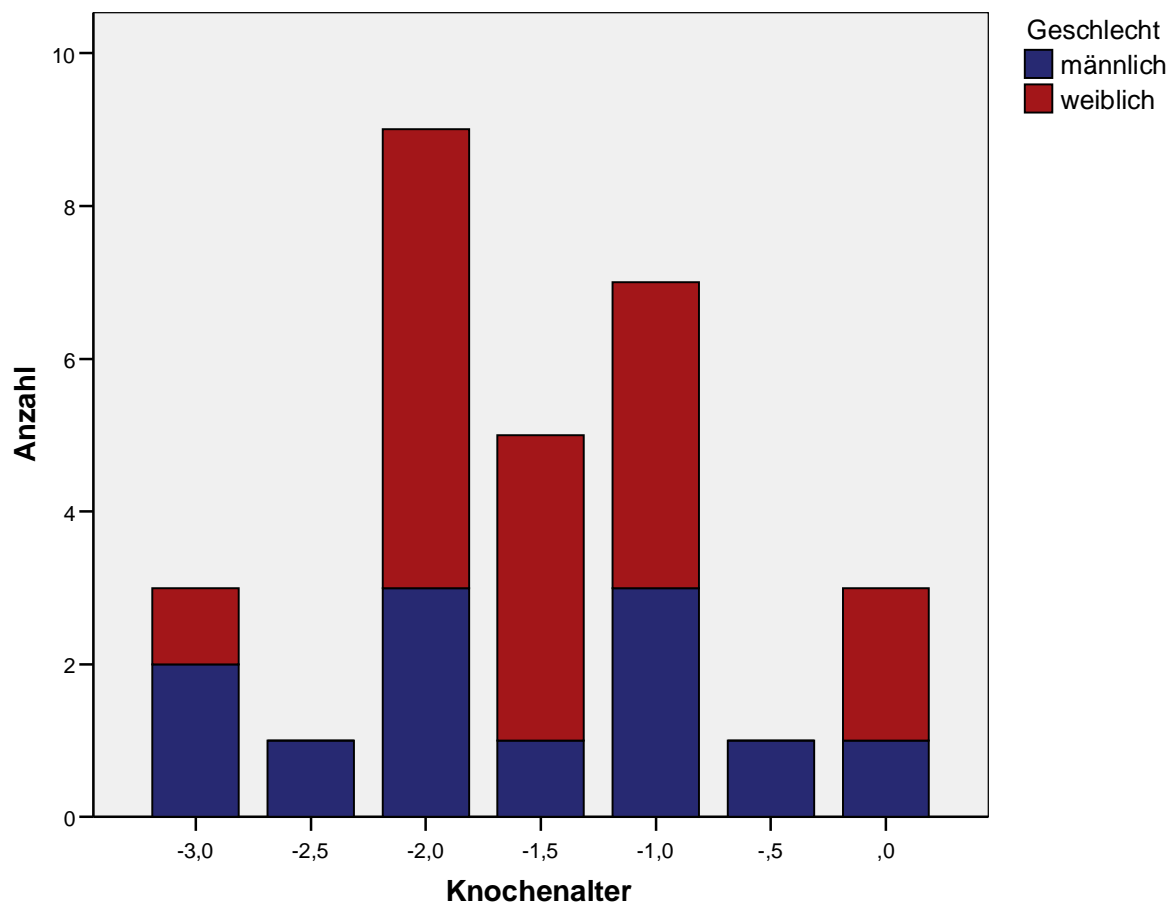
Das mittlere Körpergewicht lag bei $-0,05 \pm 0,90$ SDS, wobei das Minimum $-1,60$ SDS und das Maximum $2,60$ SDS betrugen.

Die TH als genetisch determinierte Zielgröße reicht von $-1,58$ SDS bis $1,11$ SDS und liegt im Durchschnitt bei $-0,61 \pm 0,70$ SDS.

Das Knochenalter wurde bei 29 Kindern mittels Röntgenaufnahme der linken Hand bestimmt und wich im Mittel um $-1,5 \pm 0,8$ Jahre vom chronologischen Alter ab (Bereich: $-3,0 - 0,0$ Jahre).

Die folgende Abbildung 5-14 stellt die Verteilung dieser Ergebnisse bei den untersuchten Kindern dar.

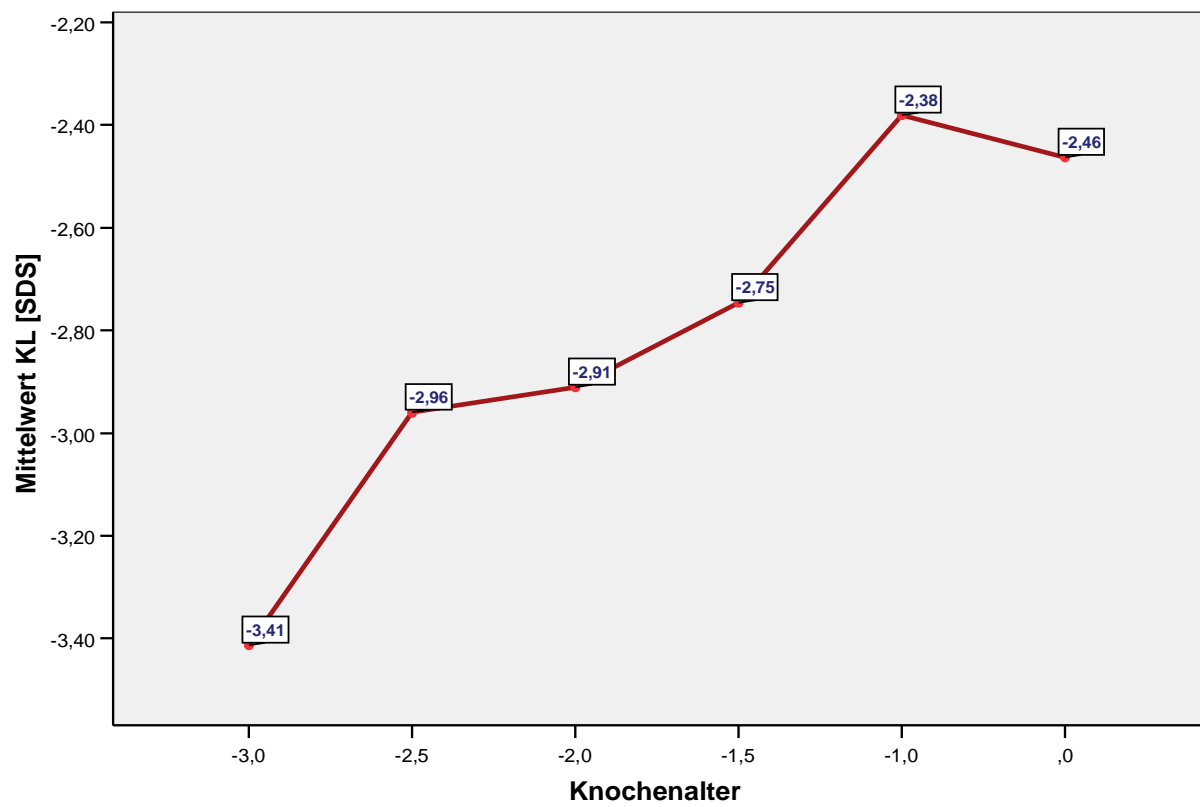
Abbildung 5-14: Knochenalter



Es besteht eine positive signifikante Korrelation zwischen dem Knochenalter und der Körperlänge ($r = 0,42$; $p < 0,05$), woraus folgt, dass je retardierter das Knochenalter ist, desto weiter weicht die Körperlänge der Kinder von der Norm ab.

Abbildung 5-15 verdeutlicht diesen Zusammenhang, wobei der Wert bei einem Knochenalter von -0,5 Jahren nicht berücksichtigt wurde, da dies nur für ein Kind zutrifft und somit keine Mittelwertbildung der Körperlänge möglich war.

Abbildung 5-15: Körperlänge in Abhängigkeit vom Knochenalter



5.3.3. Endokrinologische Diagnostik

Zum Ausschluss einer endokrinologischen Genese des Kleinwuchses wurden bei den Kindern die Werte für IGF-I und IGFBP-3 sowie die Schilddrüsenhormonparameter TSH basal, T4 gesamt und das freie T4 bestimmt. Die endokrinologischen Befunde sind in Tabelle 5-7 dargestellt.

Tabelle 5-7: Übersicht endokrinologische Befunde

	<u>Einheit</u>	<u>n</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>± SD</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>
IGF-I	SDS	29	-0,28	± 0,50	-1,12	1,43
IGFBP-3	SDS	29	-0,10	± 0,78	-1,61	1,79
TSH basal	mU/l	29	3,24	± 3,11	0,83	17,93
T4 gesamt	nmol/l	29	105,6	± 17,2	76,1	143,7
fT4	pmol/l	29	14,0	± 1,7	10,7	16,8

Für die Wachstumshormonparameter IGF-I sowie IGFBP-3 wurde jeweils der SDS berechnet, um die Abweichung von der Norm alters- und geschlechtsunabhängig vergleichen zu können.

Da die Schilddrüsenhormonwerte ebenfalls altersabhängig sind, zeigt die folgende Tabelle 5-8 die Normbereiche für die Altersgruppen unseres Kollektivs, welches sich von 3,0 Jahre bis 13,4 Jahre erstreckt.

Tabelle 5-8: altersabhängige Normwerte für Schilddrüsenhormonparameter

Alter [Jahre]	TSH basal [mU/l]	T4 gesamt [nmol/l]	Freies T4 [pmol/l]
2 – 5	0,4 – 4,0	85 – 175	15 – 25
6 – 10	0,3 – 4,0	85 – 160	13 – 25
11 – 18	0,3 – 4,0	75 – 150	11,3 – 23

Es ist ersichtlich, dass die endokrinologischen Laborparameter im Mittel im Normbereich liegen, es jedoch einzelne Kinder mit grenzwertigen beziehungsweise pathologischen Befunden gibt.

Bei 4 Kindern mit erniedrigten IGF-I- und/oder IGFBP-3-Spiegeln wurden STH-Stimulationstests zum Ausschluss eines hypophysär-hypothalamisch bedingten Kleinwuchses und bei 2 Kindern ein STH-Nachtprofil zum Ausschluss einer neurosekretorischen Dysfunktion durchgeführt.

Tabelle 5-9 zeigt die Ergebnisse der STH-Stimulationstests mit Arginin (Arg) und/oder Clonidin (Clo) und Tabelle 5-10 stellt die Befunde der STH-Nachtprofile dar. Bei den Arginin- und Clonidintests sollte die STH-Konzentration nach der Stimulation mindestens einmal mehr als 10 ng/ml betragen. Um die Diagnose eines Wachstumshormonmangels stellen zu können, müssen beide Tests (Arg + Clo) pathologisch sein.

Im STH-Nachtprofil sollte der STH-Mittelwert über 3,5 ng/ml liegen und die Anzahl der STH-Peaks über 10 ng/ml sollte nicht kleiner als 3 sein. Von einer neurosekretorischen Dysfunktion spricht man, wenn beide Parameter pathologisch, also der Mittelwert und die Anzahl der Peaks vermindert sind.

Tabelle 5-9: Auswertung der Arginin- u/o Clonidintests

Fall Genus, Alter [J]	Test	STH [ng/ml] -30 min	STH [ng/ml] 0 min	STH [ng/ml] +30 min	STH [ng/ml] +45 min	STH [ng/ml] +60 min	STH [ng/ml] +90 min	STH [ng/ml] +120 min	Aus- wertung
3 m, 9,4	Arg	0,67	0,37	6,50	53,67	47,35	15,56	4,50	o. B.
	Clo	0,49	0,28	0,56	9,40	33,45		4,88	o. B.
4 m, 7,4	Arg	2,72	2,70	2,25	15,49	20,51	10,10	3,27	o. B.
	Clo	7,63	2,98	2,03	2,23	6,51		7,79	pathol.
10 m, 6,2	Arg	< 1	<1	15,0	18,20	15,60	3,6	<1	o. B.
	Clo	<1	2,00	13,6	8,10	4,60	<1	<1	o. B.
15 w, 5,0	Arg	9,87	2,05	5,20	5,62	33,26	18,10	3,70	o. B.
	Clo	1,38	0,98	1,77	5,79	16,66	17,51	4,45	o. B.

Tabelle 5-10: Auswertung der STH-Nachtprofile

Fall (Genus)	Alter [Jahre]	STH- Mittelwert [ng/ml]	STH-Peaks >10 ng/ml	Diagnose
1 (m)	9,5	4,12 ng/ml	2	Kein eindeutiger Hinweis auf neurosekretorische Dysfunktion
4 (m)	7,4	4,50 ng/ml	2	Kein eindeutiger Hinweis auf neurosekretorische Dysfunktion

Die Auswertungen der STH-Stimulationstests ergaben im Arginintest bei allen 4 Patienten Normalbefunde und im Clonidintest bei 3 Kindern keinen Anhalt auf ein pathologisches Geschehen, während bei einem Kind kein ausreichender Anstieg der STH-Konzentration nachgewiesen werden konnte. Bei diesem Patienten wurde im Anschluss noch ein STH-Nachtprofil zum Ausschluss einer neurosekretorischen Dysfunktion durchgeführt.

Die Ergebnisse im STH-Nachtprofil erbrachten bei beiden Kindern keinen eindeutigen Hinweis auf eine neurosekretorische Dysfunktion, da die Mittelwerte der STH-Konzentration im Normbereich lagen und lediglich die Anzahl der STH-Peaks vermindert war.

Bei 5 Kindern wurde aufgrund der vorher bestimmten Schilddrüsenhormonparameter, welche grenzwertig oder pathologisch waren, ein TRH-Test veranlasst, wobei 2 Kinder (Fall 10 und 15) schon seit längerer Zeit Patienten in der Kinderklinik Jena sind und somit die Befunde bereits vorlagen.

Tabelle 5-11 stellt eine Auswertung der durchgeführten TRH-Tests bei den einzelnen Kindern dar, wobei „TSH 30“ den TSH-Wert 30 Minuten nach TRH-Gabe darstellt.

Normalerweise sollte die TSH-Konzentration basal 4,0 mU/l nicht überschreiten und nach TRH-Stimulation nicht über 25 mU/l liegen. Auch sollten sich die Konzentrationen des TSH basal und nach Stimulation nicht um mehr als 20 mU/l unterscheiden.

Tabelle 5-11: Auswertung TRH-Tests

Fall (Genus)	Alter [Jahre]	T4 ges. [nmol/l]	fT4 [pmol/l]	TSH bas. [mU/l]	TSH 30 [mU/l]	Diagnose
9 (w)	9,8	116,7	15,7	4,34	26,84	latente Hypothyreose
3 (m)	8,6	82,0	14,4	4,59	47,23	latente Hypothyreose
21 (m)	9,4	77,3	12,1	3,54	21,23	grenzwertiger Befund
10 (m)	3,2	101,7	11,4	6,95	28,88	latente Hypothyreose
15 (w)	1,9	109,0	12,2	17,93	40,03	latente Hypothyreose

Bei 4 Kindern erbrachte der TRH-Test die Diagnose einer latenten Hypothyreose, da sowohl das basale TSH als auch der TSH-Wert nach der Stimulation über den Normwerten lagen.

Ein Kind zeigt periphere Schilddrüsenhormonwerte in einem grenzwertig niedrigen Bereich sowie ein basales TSH im oberen Normbereich. Der TSH-Wert nach der TRH-Stimulation liegt ebenfalls im oberen Normbereich, sodass man hier lediglich von einem grenzwertigen Befund sprechen kann und eine Therapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht notwendig ist. Es wurde eine erneute Überprüfung der Schilddrüsenhormonparameter empfohlen.

5.3.4. Laborwerte

Sämtliche untersuchten und in Tabelle 5-12 aufgelisteten Laborparameter lagen im Mittel im Normbereich und ergaben keinen Anhalt für chronische Erkrankungen, welche einen Kleinwuchs erklären könnten.

Tabelle 5-12: Ermittelte Laborparameter im Überblick

Parameter	Einheit	n	Mittelwert	± SD	Bereich
Kreatinin	umol/l	27	45,4	± 13,9	25 – 70
Harnstoff	mmol/l	27	4,8	± 1,2	2,4 – 7,4
ALAT	umol/l.s	27	0,28	± 0,13	0,10 – 0,58
ASAT	umol/l.s	27	0,45	± 0,15	0,20 – 0,70
Alk. Phosphatase	umol/l.s	28	3,61	± 1,38	1,93 – 7,62
Gamma-GT	umol/l.s	26	0,14	± 0,08	0,02 – 0,31
LDH	umol/l.s	26	4,15	± 0,74	3,15 – 6,60
CK	umol/l.s	26	1,59	± 0,91	0,48 – 4,24
Ges.- Protein	g/l	27	69,4	± 4,7	61,0 – 77,0

5.3.5. Diagnose und Therapie

Für alle Kinder ergaben sich – außer der bekannten intrauterinen Dystrophien sowie einer unterschiedlich stark ausgeprägten familiären Komponente – keine weiteren Ursachen für den Kleinwuchs, so dass jeweils die Diagnose „primordialer Kleinwuchs“ gestellt werden konnte.

Eine Zusammenstellung aller nachuntersuchten Kinder gibt Tabelle 5-13.

Tabelle 5-13: Zusammenstellung der nachuntersuchten Kinder (n = 30)

Fall	Gen.	Alter [Jahre]	KL [SDS]	Diagnose	Therapie	TH [SDS]	KA
1	m	9,5	-4,31	Primordialer MW	STH	-0,74	-3,0
2	w	3,5	-3,73	Primordialer MW		-1,17	-1,5
3	m	9,4	-3,69	Primordialer MW familiärer Kleinwuchs latente Hypothyreose	L-Thyrox	-1,20	-2,0
4	m	7,4	-3,56	Primordialer MW familiärer Kleinwuchs	STH	-1,58	-2,0
5	w	10,7	-3,55	Primordialer MW	STH	-1,25	-2,0
6	m	4,1	-3,45	Primordialer MW	STH	1,11	-0,5
7	m	13,4	-3,21	Primordialer MW	STH	-0,58	-3,0
8	m	4,9	-3,02	Primordialer MW		0,80	-1,5
9	w	11,2	-2,99	Primordialer MW latente Hypothyreose	STH L-Thyrox	-0,09	-2,0
10	m	6,2	-2,96	Primordialer MW familiärer Kleinwuchs latente Hypothyreose	L-Thyrox	-1,35	-2,5
11	m	4,5	-2,89	Primordialer MW	STH	-0,74	-2,0
12	w	7,5	-2,80	Primordialer MW		0,29	-2,0
13	m	5,5	-2,73	Primordialer MW		-0,12	
14	w	6,7	-2,72	Primordialer MW	STH	-0,71	-3,0
15	w	5,0	-2,71	Primordialer MW latente Hypothyreose	L-Thyrox	-0,48	-1,0
16	w	6,3	-2,64	Primordialer MW		-1,02	0,0
17	w	8,5	-2,62	Primordialer MW		-1,02	-1,5
18	m	13,2	-2,54	Primordialer MW	Jodid	-0,89	-1,0
19	m	13,0	-2,53	Primordialer MW		-0,51	-1,0
20	w	4,4	-2,53	Primordialer MW		-1,54	-2,0
21	m	9,4	-2,47	Primordialer MW		1,03	0,0
22	w	3,9	-2,43	Primordialer MW		-1,02	-1,0
23	w	5,4	-2,36	Primordialer MW		-1,02	-1,5
24	w	3,0	-2,33	Primordialer MW		-0,40	-1,0
25	w	8,5	-2,28	Primordialer MW	Jodid	-0,63	0,0
26	w	13,3	-2,12	Primordialer MW			-1,0
27	w	10,0	-2,10	Primordialer MW		-0,63	-2,0
28	w	4,3	-2,09	Primordialer MW		-1,09	-2,0
29	m	10,6	-2,01	Primordialer MW		-0,89	-1,0
30	w	6,3	-2,00	Primordialer MW		-0,40	-1,5

Tabelle 5-14 gibt einen Überblick über die drei Kinder mit einer zusätzlich zur primordialen stark ausgeprägten familiären Komponente des Kleinwuchses, von welcher man bei einer Körpergröße der Mutter von weniger als 151 cm oder des Vaters mit weniger als 162 cm ausgeht. Ebenfalls würde man bei einer TH unter -2,0 SDS zu dieser Schlussfolgerung kommen.

Tabelle 5-14: familiäre Kleinwuchskomponente

Fall	Genus	Alter [Jahre]	KL [SDS]	KL Mutter	KL Vater	TH (± 3 cm)	TH [SDS]
29	m	10,6	-2,01	170 cm	158 cm	174 cm	-0,89
3	m	9,4	-3,69	149 cm	175 cm	172 cm	-1,20
10	m	6,2	-2,96	150 cm	172 cm	171 cm	-1,35
24	w	3,0	-2,33	149 cm	187 cm	165 cm	-0,40

Bei 4 Kindern, welche in Tabelle 5-15 dargestellt sind, wurde aufgrund der Schilddrüsenhormonparameter und der daraufhin veranlassten TRH-Tests, die im Kapitel 5.3.3. dargestellt sind, zusätzlich die Diagnose einer latenten Hypothyreose gestellt. Es wurde eine Therapie mit L-Thyroxin eingeleitet, um den unter Umständen bestehenden Einfluss der latent hypothyreotischen Stoffwechsellaage auf den derzeitigen Wachstumsverlauf auszuschließen.

Tabelle 5-15: Kinder unter L-Thyroxin-Therapie

Fall	GG [SDS]	GL [SDS]	Alter bei Beginn [Jahre]	KL [SDS] Beginn	KG [SDS] Beginn	KL [SDS] aktuell	KG [SDS] aktuell	bisherige Dauer Therapie [Monate]
9	-1,92	-3,61	9,8	-2,65	0,57	-2,99	0,90	12
3	-0,77	-2,98	8,6	-3,31	0,19	-3,69	0,35	12
10	-1,92	-2,58	3,2	-2,75	-0,17	-2,96	0,53	36
15	-2,25	-3,32	1,9	-4,80	0,83	-2,71	-0,71	36

Diese Therapie dauert bei den 5 betroffenen Kindern mittlerweile zwischen einem Jahr und 3 Jahren.

Die Abbildung 5-16 zeigt den Wachstumsverlauf unter der L-Thyroxin-Therapie und Abbildung 5-17 die Entwicklung des Körpergewichtes.

Abbildung 5-16: Wachstumsverlauf unter Schilddrüsenhormonsubstitution

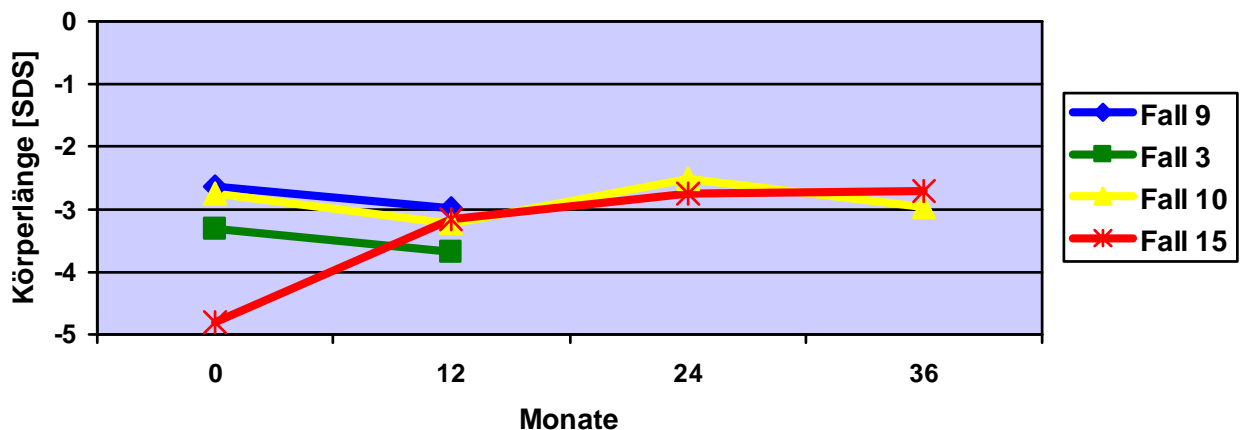
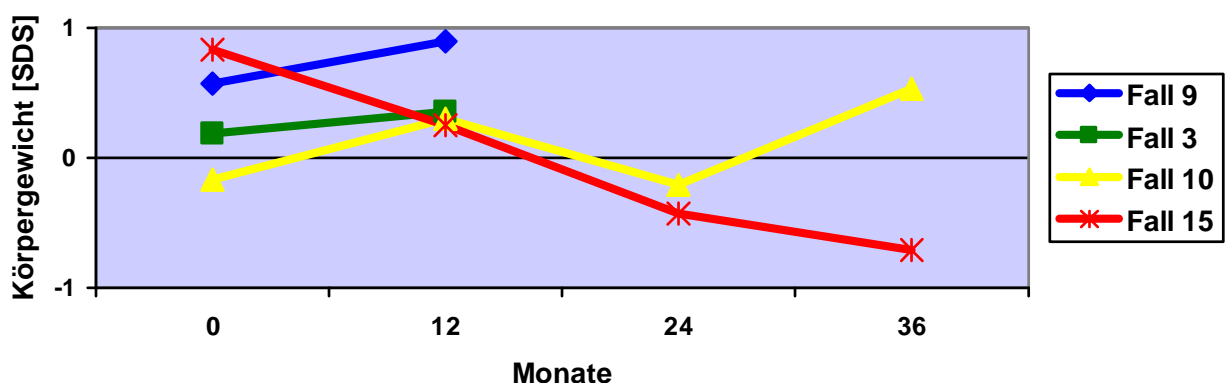


Abbildung 5-17: Entwicklung des Körpergewichtes unter Therapie mit L-Thyroxin



Nur bei einem Kind (Fall 15) zeigt sich eine positive Wachstumsdynamik, welcher wahrscheinlich auf die L-Thyroxin-Therapie zurückzuführen ist. Da dieses Kind bei Beginn der Therapie schon fast 2 Jahre alt war, ist nicht mehr von einem normalen Aufholwachstum auszugehen. Bei den anderen 3 Kindern sieht man nach einem Jahr Therapie sogar eine zunehmende Abweichung der Körperlänge (SDS) von der Norm.

Unter der Therapie zeigt sich ein leichter positiver Einfluss auf die Entwicklung des Körpergewichtes (SDS), wobei Fall 15 mit einem sinkenden Gewicht (SDS) eine Ausnahme darstellt.

Bei der Patientin mit der Fallnummer 9 wird zurzeit zusätzlich zur L-Thyroxin-Therapie eine Wachstumshormontherapie (siehe unten) durchgeführt, weshalb in dieser Auswertung nur das Wachstum bis zum Beginn der STH-Therapie berücksichtigt wurde.

Die Tabelle 5-16 zeigt die 8 Kinder, bei welchen zurzeit eine Wachstumshormontherapie durchgeführt wird.

Tabelle 5-16: Kinder mit Wachstumshormontherapie

Fall (Genus)	GG [SDS]	GL [SDS]	Alter bei Beginn [Jahre]	KL [SDS] Beginn	KG [SDS] Beginn	KL [SDS] aktuell	KG [SDS] aktuell	Dauer Therapie [Monate]
1 (m)	-2,09	-3,11	9,5	-4,31	-0,54	-2,49	-0,23	18
4 (m)	-2,36	-2,58	7,4	-3,56	-0,05	-2,80	0,69	18
5 (w)	-3,13	-3,70	10,7	-3,55	-0,90	-2,40	-0,24	30
6 (m)	-2,01	-5,86	4,1	-3,45	-0,82	-2,03	-0,76	12
7 (m)	-1,76	-2,58	13,4	-3,21	0,80	-2,55	0,30	12
9 (w)	-1,92	-3,61	11,2	-2,99	0,90	-2,22	0,49	36
11 (m)	-2,50	-2,97	4,5	-2,89	-1,59	-0,30	-0,83	36
14 (w)	-2,52	-4,17	6,7	-2,72	-0,23	-1,12	0,60	36

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes waren die Kinder alle über 4 Jahre und im Mittel 8,4 Jahre alt (4,1 Jahre -13,4 Jahre) und ihre Körperlänge war geringer als -2,5 SDS (-2,72 SDS – -4,31 SDS), wodurch sie die SGA-Indikation für die Einleitung einer STH-Therapie erfüllen.

Die STH-Dosierung lag bei den 8 Kindern zwischen 0,035 mg/kg/Tag und 0,067 mg/kg/Tag.

Die Abbildungen 5-18 und 5-19 zeigen den Verlauf der Körpergröße und des Körpergewichtes der einzelnen Patienten während der Wachstumshormontherapie, wobei die bisherige Dauer dieser Therapie von 12 Monaten bis zu 3 Jahren reicht.

Abbildung 5-18: Wachstumsverlauf während STH- Therapie bei den einzelnen Patienten

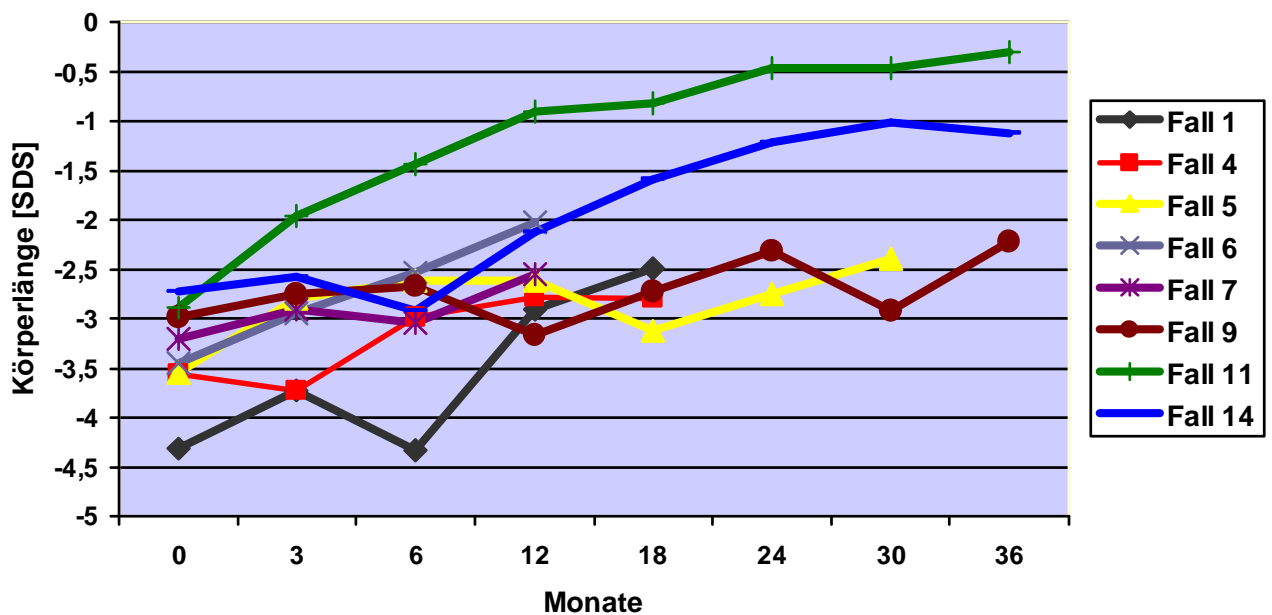
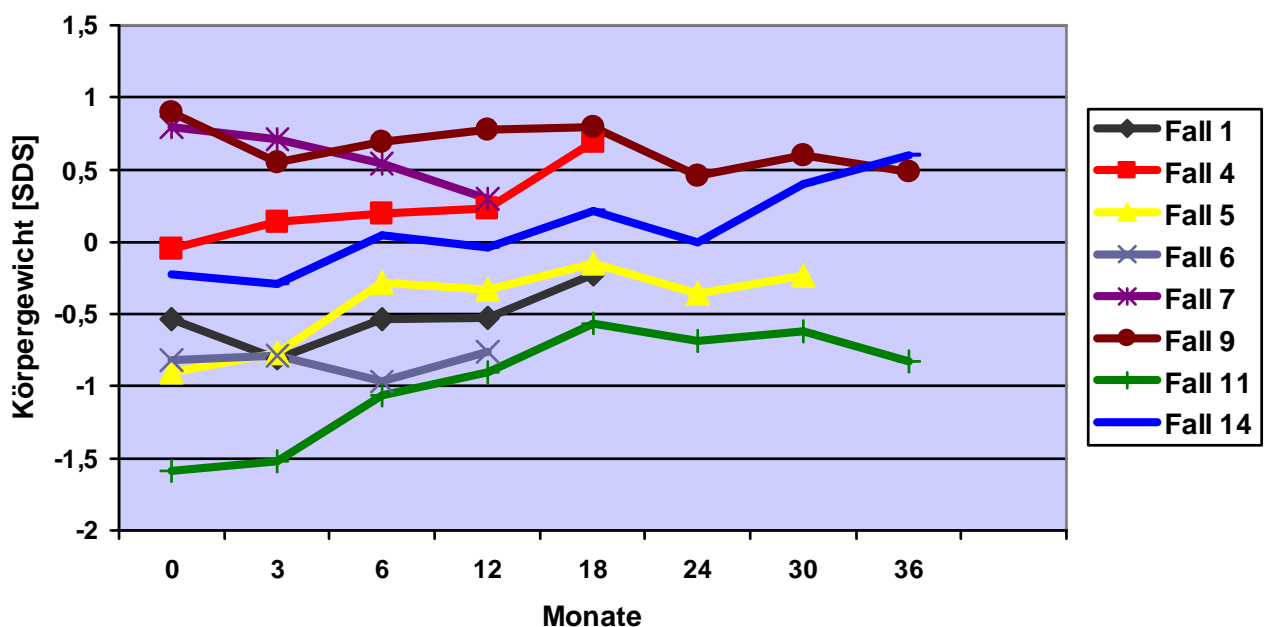


Abbildung 5-19: Entwicklung des Körpergewichtes während STH- Therapie bei den einzelnen Patienten



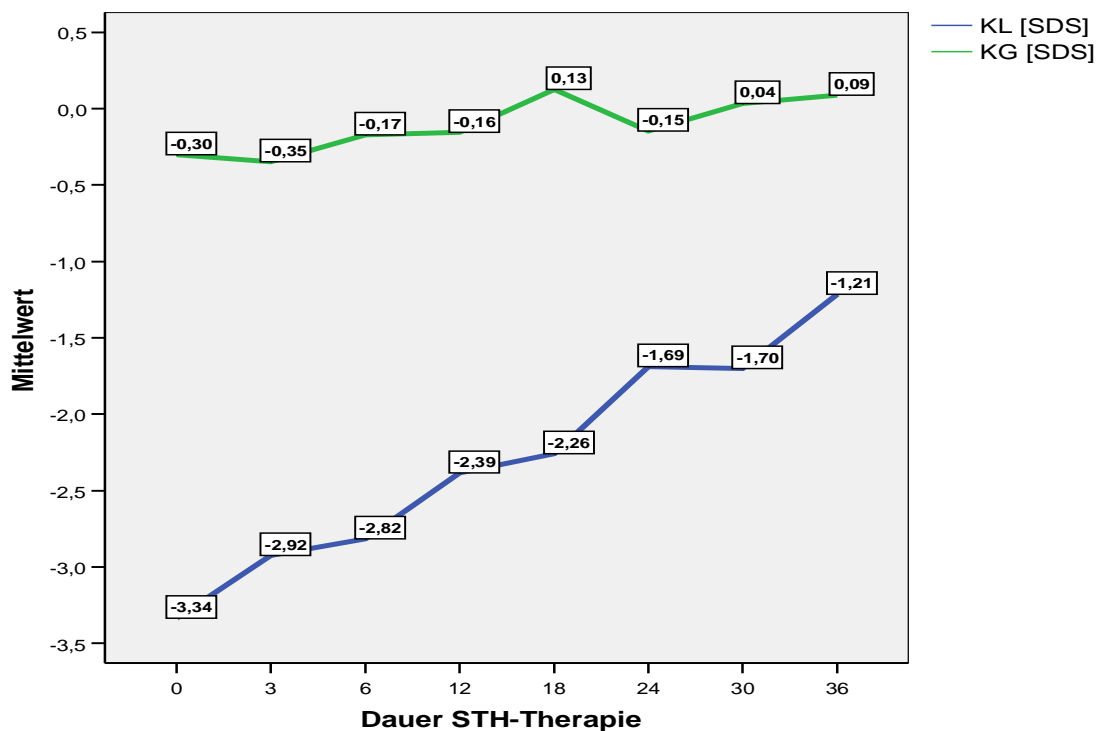
Die Wachstumskurven der einzelnen Kinder zeigen alle eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Wiederannäherung an die Norm. Im bisherigen Verlauf haben also alle 8 Kinder auf die Wachstumshormontherapie angesprochen.

Am meisten profitierte der Patient mit Fallnummer 6 mit einem Zuwachs der Körperlänge von 1,42 SDS pro Therapiejahr. Die geringsten Erfolge zeigen sich bei der Patientin mit Fallnummer 9, bei der lediglich ein Körpergrößenzuwachs von 0,26 SDS pro Therapiejahr zu verzeichnen war. Eine Ursache für das vergleichsweise schlechte Ansprechen auf die STH-Therapie konnte nicht gefunden werden. Von einer guten Compliance kann ausgegangen werden. Die gleichzeitig bestehende latente Hypothyreose ist ausreichend substituiert.

Diese Therapierfolge sind in der Abbildung 5-20 noch einmal dargestellt, wobei die Mittelwerte der Körperlänge und des Körpergewichtes berücksichtigt wurden. Auch hier zeigt sich die im Durchschnitt sehr gute Größenzunahme. Zu Beginn der Therapie lag die mittlere Körpergröße dieser 8 Kinder noch bei -3,34 SDS und hat im Verlauf kontinuierlich zugenommen. Nach einem Jahr Wachstumshormontherapie lag sie im Mittel bei -2,39 SDS und nach zwei Jahren sogar bei -1,69 SDS.

Die Beeinflussung des Körpergewichtes durch diese Therapie ist hingegen im Durchschnitt sehr gering. So lag das mittlere Gewicht der 8 Kinder am Anfang bei -0,30 SDS, nach einem Jahr bei -0,16 SDS und nach zwei Jahren bei -0,15 SDS.

Abbildung 5-20: Körperlänge und Körpergewicht im Verlauf der STH- Therapie



5.3.6. Syndrome

Bei 4 Kindern, darunter 2 Jungen und 2 Mädchen, war zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Syndrom bekannt. Bei diesen 4 Kindern ist somit die Ursache der intrauterinen Wachstumsretardierung geklärt. Diese Kinder sind schon seit mehreren Jahren Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Jena, in welcher auch die Diagnostik der Syndrome erfolgte.

Die Tabellen 5-17 und 5-18 zeigen die vorliegenden Befunde, um sich einen besseren Überblick zu diesen Krankheitsbildern zu verschaffen.

Tabelle 5-17: SGA-Kinder mit einem Syndrom

Fall Gen.	Alter [J]	Diagnose	KL [SDS]	KG [SDS]	TH [SDS]	Alter Mutter	SSW	GG [SDS]	GL [SDS]
S1 w	9,0	Partielle Monosomie 3p	-6,50	-1,55	0,68	29	38	-3,39	-4,95
S2 w	7,3	Seckel-Syndrom + Partielle Trisomie 9	-9,80	-3,64	1,29	42	35	-2,63	-6,24
S3 m	5,7	Silver-Russel-Syndrom	-2,64	-1,35	-0,28	34	38	-2,86	-1,00
S4 m	4,8	Partielle Trisomie 13	-3,44	-1,86		28	36	-1,69	-4,53

Tabelle 5-18: Syndrome: Diagnosen und Therapie

Fall Gen.	Syndrom	Chromosomen-analyse	Diagnosen	Therapie
S1 w	Part. Monosomie 3p		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Konnatale Hypothyreose ➤ Z.n. Aortenisthmusstenose <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mikrophtalmus ➤ Tränengangstenose ➤ Strabismus convergens ➤ Kleinwuchs ➤ Globale Entwicklungsverzögerung <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anfallsleiden 	L- Thyrox
S2 w	Seckel-Syndrom + Part. Trisomie 9	46 XX, ins (9;?) (q22,?): partielle Trisomie eines Teils des langen Armes von Chromosom 9	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Auffällige Gesichtsmorphologie: Sattelnase, tiefsitzende Ohren, dysplastischer Unterkiefer, Naseneingang doppelte Hautfalte <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mikrozephalus ➤ Mikrophtalmus ➤ Strabismus convergens ➤ Kleinwuchs ➤ Zöliakie ➤ Schwere mentale Entwicklungsstörung ➤ Schwere hypermotorische Störung <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kindlich-obstruktives Schlafapnoesyndrom 	STH- Therapie
S3 m	Silver-Russell-Syndrom		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kraniofaziale Dymorphie, relative Makrozephalie, kleines dreieckiges Gesicht <ul style="list-style-type: none"> ➤ Körperasymmetrie ➤ Klinodaktylie 	
S4 m	Part. Trisomie 13	46 XY, add (13) (p13) : partielle Trisomie 13	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mikrozephalus ➤ Bikuspidale Aortenklappe, Aortenstenose I° ➤ Z.n. offenem Foramen ovale <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ptosis beidseits ➤ Rezidivierende Apnoen ➤ Mikrogenitale ➤ Kryptorchismus beidseits ➤ Entwicklungsverzögerung 	

Bei der Patientin mit der Fallnummer S2 wurde die STH-Therapie nach einem IGF-Generationstest, bei dem die Stimulierbarkeit von freiem IGF, IGF-I und IGFBP-3 unter STH-Gabe nachgewiesen werden konnte, als 3-jähriges Mädchen mit einer KL von 63,2 cm (-8,20 SDS) begonnen. Während dieser Therapie konnte kein Aufholwachstum festgestellt werden, sodass die Wachstumshormonbehandlung beendet wurde.

6. Diskussion

SGA-geborene Kinder weisen zahlreiche Langzeitrisiken, wie eine erniedrigte Endgröße, die damit verbundene psychische und körperliche Belastung sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Der Schwerpunkt unserer Studie liegt auf dem Wachstumsverlauf dieser Kinder, wobei die anderen Folgen des primordialen Kleinwuchses in den Hintergrund treten.

In unserer Studie zeigt sich von 1992 bis 2002 ein leichter Anstieg der Gesamtgeburtenzahlen in den Frauenkliniken Jena und Gera.

Mit 10,5 % liegt der Anteil der lebendgeborenen SGA-Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und/oder einer Geburtslänge kleiner als der Mittelwert -2 SD bezogen auf die Gestationsdauer in dem erwarteten Bereich.

In dem Beobachtungszeitraum von 1992 bis 2002 kam es zu einer leichten Reduktion des Anteils der SGA-Geburten an allen Lebendgeburten, was ebenfalls für die stark retardierten SGA-Kinder zutrifft.

Dies kann durch die verbesserte Pränataldiagnostik insgesamt und die intensivere und zentrumsgeführte Betreuung von Risikoschwangerschaften erklärt werden, welche sich somit als sehr günstig für die Kinder erweist. Bei einer zentrumsgeführten Betreuung ist von einer höheren Kompetenz bei der Prävention, Erkennung und Behandlung von Risiken für die Ausbildung einer intrauterinen Wachstumsretardierung auszugehen. Anfang der 90er Jahre waren diese diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sicher noch nicht in diesem Umfang vorhanden.

Die Geschlechtsverteilung im SGA-Kollektiv ist mit 49,9 % männlichen und 50,1 % weiblichen Neugeborenen nahezu ausgeglichen. Somit zeigt sich in unserer Untersuchung kein Einfluss des Geschlechtes auf das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsverzögerung definiert als ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und/oder eine Geburtslänge kleiner minus 2 Standardabweichungen vom Mittelwert.

In der Gruppe der stark wachstumsretardierten Kinder mit einem Geburtsgewicht und/oder einer Geburtslänge $\leq -2,5$ SDS stellt sich dieser Sachverhalt anders dar. Hier dominieren 55,9 % Mädchen gegenüber nur 44,1 % Jungen.

Die Geschlechtsverteilung dieses Kollektivs ist also eindeutig zugunsten der weiblichen SGA-Kinder verschoben.

Prospektiv angelegte Untersuchungen aus den USA finden ebenfalls einen signifikant höheren Anteil weiblicher Neugeborenen in der Gruppe der retardierten Kinder. So veröffentlichten Strauss und Dietz 1998 die Zahlen einer großen Erhebung mit 45.823 Neugeborenen (Gestationsalter ≥ 37 SSW). Hier lag der Anteil an Mädchen im SGA-Kollektiv bei 59 % vs. 49 % im Normalkollektiv ($p < 0,001$) ⁷⁷.

Sowohl in der eigenen als auch in der zitierten Untersuchung scheint somit das Geschlecht eine Rolle bei der Entstehung der Wachstumsretardierung zu spielen. Jedoch kann das häufigere Auftreten von weiblichen Neugeborenen bei den stark wachstumsretardierten SGA-Kindern auch durch eine erhöhte Totgeburten- bzw. Abortrate bei den männlichen Neugeborenen bedingt sein. Auch in der Literatur ist beschrieben, dass die Mortalitätsraten männlicher Neugeborener höher sind ^{34, 58}. So führte Hamm et al. eine retrospektive Studie mit 180 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g der Universitäts-Frauenklinik Köln der Jahrgänge 1986 bis 1993 durch ³⁴. Hierbei stellte sich das Geschlecht der Frühgeborenen als wesentlicher Prognosefaktor heraus: Während lediglich 19 % der weiblichen Frühgeborenen verstarben, lag die Mortalitätsrate bei den männlichen Frühgeborenen mit 39 % statistisch signifikant höher ($p = 0,001$) ³⁴.

In unserem SGA-Kollektiv kamen 14,0 % der Kinder mit weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen als Frühgeburten zur Welt. In der Gruppe der stark wachstumsretardierten SGA-Kinder ist diese Prozentzahl mit 29,0 % deutlich höher. Eine Studie von Voigt et al. ⁸⁷, in welcher das Neugeborenenkollektiv (ebenfalls nur Einlingsgeburten) von 1995 bis 1997 der Bundesrepublik Deutschland analysiert wurde, zeigt für Thüringen eine Frühgeborenenrate von 7,2 %.

Dieser Wert liegt somit deutlich unter unseren gefundenen Frühgeborenenraten. Es lässt sich schlussfolgern, dass ein primordialer Kleinwuchs mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten verbunden ist, welche sicher hauptsächlich durch die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung in Folge der Plazentainsuffizienz bedingt ist.

Laut Literaturangaben werden 15 bis 35 % der wachstumsretardierten Kinder zu früh geboren ^{57, 78, 90}. Somit liegen die Frühgeburtenraten unserer Studie in dem erwarteten Bereich.

Diese Studie zeigt außerdem, dass der Zeitpunkt der Entbindung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes immer früher lag, was ebenfalls durch die bessere Pränataldiagnostik und die damit verbundene vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft zum Wohle des Kindes und der Mutter erklärbar und so auch in der Literatur dargestellt ist ^{57, 78, 90}.

In unserer Arbeit wurde nachgewiesen, dass mit zunehmender Schwangerschaftsdauer die Geburtslänge (SDS) positiv beeinflusst wird, während sich dieser Effekt mit dem Geburtsgewicht (SDS) nicht darstellen ließ. Es zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Reif- und Frühgeborenen für die Geburtslänge, wobei deutlich niedrigere gestationsbezogene Geburtslängen (SDS) bei den Frühgeborenen bestehen, während sich das gestationsbezogene Geburtsgewicht (SDS) der frühgeborenen Kinder nicht von den Reifgeborenen unterscheidet. Eine Ursache für diese Ergebnisse konnte allerdings nicht gefunden werden. Möglicherweise ist dieser Verlauf darauf zurückzuführen, dass pränatal nur eine Gewichtsschätzung möglich ist und es so zu einer früheren Entbindung bei einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit einem Gewicht unterhalb der 3. Perzentile kommt. Dadurch ergibt sich vielleicht eine homogenere Verteilung über die Schwangerschaftswochen. Die Länge hingegen ist erst nach der Geburt bekannt und somit kein pränataler Selektionsfaktor.

Nach Literaturangaben ist das Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung bei sehr jungen Müttern (< 20 Jahre), ebenso wie bei Müttern mit einem höheren Alter (≥ 35 Jahre) größer, als bei Frauen zwischen 20 und 34 Jahren ^{2, 7}.

In unserer Studie liegt der Anteil der sehr jungen und relativ alten Mütter bei etwa 14,0 %.

Der gefundene signifikante negative Zusammenhang des Alters der Mutter und des Geburtsgewichtes spricht für eine negative Auswirkung eines hohen Alters auf die intrauterine Entwicklung, wie es in der Literatur beschrieben ist ^{2, 7}. Unsere Studie zeigt, dass es mit steigendem Alter der Mutter zu einer zunehmenden Abweichung des Geburtsgewichtes von der Norm kommt, was sicherlich durch die auch in der Literatur dargestellten biologischen Effekte, wie die mit zunehmendem Alter abnehmende Plazentagröße bzw. plazentare Minderdurchblutung erklärt werden kann ².

Auch ist es von Bedeutung, dass in unserem Beobachtungszeitraum die Mütter der SGA-Kinder im Mittel immer älter geworden sind. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass in unserer Bevölkerung das Durchschnittsalter für eine Schwangerschaft im Allgemeinen angestiegen ist

Das kann auch durch die Zahlen aus dem Statistischen Landesamt Thüringen bestätigt werden. So waren die Mütter aller Neugeborenen in Thüringen im Jahr 1992 im Mittel 25,8 Jahre alt, während das Alter der Mütter bei der Geburt 2002 schon 27,7 Jahre betrug.

In der Literatur ist beschrieben, dass bis zu 40 % der Fälle von Wachstumsretardierungen auf den Zigarettenkonsum der Mütter während der Schwangerschaft zurückzuführen sind ⁹¹. Dieser stellt somit einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsretardierung dar. In unserem SGA-Kollektiv gaben 17,6 % der Mütter an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben und bei den stärker retardierten SGA-Kindern sogar über ein Viertel aller Mütter.

Man kann sicherlich davon ausgehen, dass ein Graubereich existiert, zu dem man Mütter, die keine oder eventuell falsche Angaben machten, zählen muss.

Es konnte ein negativer Einfluss des Zigarettenkonsums auf das Geburtsgewicht, wie auch die Geburtslänge festgestellt werden, welcher auch zahlreich in der Literatur beschrieben wird ^{61, 90, 91}.

Bei dem Vergleich der Kinder rauchender Mütter mit denen nicht rauchender Mütter zeigen sich im Durchschnitt deutlich dünnere und kleinere Kinder bei den Raucherinnen, was durch die Signifikanz der Unterschiede für das Geburtsgewicht (SDS) und die Geburtslänge (SDS) belegt werden konnte.

Bei diesem Vergleich konnte weiterhin ein hochsignifikanter Unterschied im Alter der Mütter dargestellt werden, wobei die Raucherinnen im Mittel 1,2 Jahre jünger waren als die Mütter, welche einen Nikotinkonsum während der Schwangerschaft verneinten.

Interessanterweise konnte ein signifikanter Unterschied bei den Rauchern vs. Nichtrauchern für die Körperlänge der Mütter gezeigt werden. Die Mütter, welche das Rauchen während der Schwangerschaft zugeben, sind im Durchschnitt 0,7 cm kleiner als die Nichtraucher.

Als mögliche Ursache kann diskutiert werden, dass junge, rauchende Mütter aus sog. „Raucherhaushalten“ kommen und evt. selbst durch den Nikotinkonsum ihrer Mütter an einer intrauterinen Wachstumsretardierung litten. Außerdem ist bekannt, dass Raucher gehäuft aus sozialschwachen Familien kommen, welche im Allgemeinen eine geringere Körpergröße aufweisen, was auch durch eine mögliche unausgewogene Ernährung erklärt werden kann. Dies wird durch eine Arbeit von Voss et al. belegt, in welcher Schulanfänger mit einer Körperlänge unter der 3. Perzentile mit einer Kontrollgruppe aus Kinder gleichen Alters mit einer normalen Körperhöhe verglichen wurden⁸⁸. Hierbei zeigte sich, dass 31 % der kleinwüchsigen Kinder aus Familien mit einem niedrigeren sozialen und ökonomischen Status kommen, während dies nur für 13 % der Kinder aus der Kontrollgruppe zutrifft. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,002$)⁸⁸.

Auch spielt die Größe der Eltern, also die genetische Komponente eine wichtige Rolle für das Wachstum des Kindes. Da den Perinatalbögen nur die Körperlänge der Mutter zu entnehmen war, konnte die genetische Zielgröße in diesem großen Kollektiv nicht berechnet werden.

Ein Blick auf die Körpergrößen der Eltern ist natürlich unerlässlich, um die Kinder mit einem familiären Kleinwuchs ohne Krankheitswert herauszufiltern und von Kindern mit einer pathologischen Wachstumsrestriktion abzugrenzen^{36, 65}. Unsere Untersuchungen zeigen, dass sich eine größere Körperlänge der Mutter positiv auf die Länge und das Gewicht des Kindes zur Geburt auswirkt, wie es auch in der Literatur beschrieben ist⁹⁶.

Bei einem Datenrücklauf von 29,2 % konnten aktuelle Größen- und Gewichtsangaben von insgesamt 112 der 383 Kinder des stark retardierten SGA-Kollektivs ausgewertet werden, wobei die 4 Kinder mit einem Syndrom in einem extra Kapitel erfasst und in den nachfolgenden Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Durch den relativ geringen Datenrücklauf kann für 271 Kinder keine Aussage über den Wachstumsverlauf gemacht werden. Diese geringe Anzahl an Antworten ist dadurch zu begründen, dass vor allem Jena als Universitätsstadt, aber auch Gera, eine hohe Fluktuationsrate aufweist und außerdem viele Frauen in der Zwischenzeit geheiratet haben und somit nicht mehr unter ihrem Geburtsnamen erreichbar waren.

Besonders interessiert waren wir hier an der Beantwortung der Frage, inwieweit die bei Geburt wachstumsretardierten Kinder diesen Rückstand aufholen konnten.

33 der 108 Kinder (30,6 %) liegen mit ihrer aktuellen Größe $\leq -2,0$ SDS und erfüllen so das Kriterium für einen Kleinwuchs. Die übrigen 75 Kinder (69,4 %) haben ihren Wachstumsrückstand aufgeholt.

Nach Literaturangaben, in welchen ein ausbleibendes Aufholwachstum ebenfalls mit einer Körperlänge $\leq -2,0$ SDS definiert wurde, konnte dieses bei ungefähr 10 % bis 20 % der Kinder, die älter als 2 Jahre waren, beobachtet werden. Somit zeigen 80 % bis 90 % der SGA-Kinder nach 2 Jahren eine normale Körperlänge^{25, 39, 50, 52, 57}. Karlberg et al. hat in der größten populationsbezogenen Studie aus Schweden festgestellt, dass aus einer großen Kohorte von Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung 87 % im Alter von 18 Jahren mit ihrer Körpergröße im Normbereich liegen. Somit zeigten in dieser Untersuchung 13 % der Kinder kein Aufholwachstum⁴⁵.

Es ist ersichtlich, dass in unserer Studie der prozentuale Anteil der Kinder mit ausbleibendem Aufholwachstum deutlich über den Zahlen aus den Literaturangaben liegt. Dies ist eventuell dadurch zu begründen, dass Eltern, deren Kinder kleiner als ihre Altersgenossen sind, eher zu der Teilnahme an unserer Studie bereit waren als Eltern, welche keinen Anhalt für eine persistierende Wachstumsstörung ihres Kindes hatten.

Dieses Phänomen des Aufholwachstums findet hauptsächlich im Verlauf der ersten beiden Lebensjahre statt. Der Grund für das Ausbleiben des Aufholwachstums ist nicht bekannt. Eine Erklärung könnte eine subnormale endogene STH-Sekretion sein, wie sie von Waal et al. für eine Subpopulation von SGA-Kindern nachgewiesen wurde¹⁹. Andere Autoren sehen eine Störung im Bereich der STH-IGF-I-Achse als Hauptgrund und konnten zum Teil erniedrigte IGF-I-Spiegel nachweisen^{24, 27, 50}. In unserem Kollektiv der 30 kleinwüchsigen untersuchten Kinder konnte bei 4 Kindern ein erniedrigter IGF-I-Spiegel bei den Laborkontrollen festgestellt werden.

Die Gewichtsentwicklung bei SGA-Kindern ist ein sehr interessanter Parameter, da ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Übergewichtes beziehungsweise einer Adipositas besteht^{81, 90, 92}.

In unserem Kollektiv finden sich 7,4 % übergewichtige Kinder und sogar 4,6 % adipöse Kinder unter den 108 ehemals stark retardierten SGA-Kindern.

Die zahlreich in der Literatur beschriebene Barker-Hypothese besagt, dass es bei SGA-Kindern durch fetale Fehlprogrammierung vermehrt zur Ausbildung einer Hormonresistenz mit langfristigen Konsequenzen wie die Entwicklung eines Diabetes mellitus kommen kann ⁵, für deren Beurteilung unser Nachuntersuchungsintervall jedoch zu kurz ist.

Luo et al. haben in ihrer Wachstumsstudie den Einfluss der Geburtslänge, des BMI bei der Geburt und der TH auf das Aufholwachstum untersucht. Es zeigte sich, dass der BMI bei der Geburt in keiner Phase der weiteren Entwicklung einen Einfluss auf das Aufholwachstum hat, wohingegen die Geburtslänge und die genetisch determinierte Zielgröße wichtige Parameter sind ⁵⁵.

Unsere Studie zeigt ebenfalls einen positiven signifikanten Einfluss der Geburtslänge und der TH auf die spätere Körpergröße, während dies für das Geburtsgewicht nicht nachgewiesen werden konnte. Bei dem Vergleich der beiden Populationen (Kinder mit Aufholwachstum vs. kleinwüchsige Kinder) zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Geburtslänge, welche, wie auch in der o.g. Literatur beschrieben, bei den kleinwüchsigen Kindern im Mittel 0,66 SDS geringer war. Für die TH konnte sogar ein hochsignifikanter Unterschied dargestellt werden, wobei die mittlere TH bei den kleinwüchsigen Kindern 0,59 SDS geringer ist.

Der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft konnte in unserer Arbeit als ein Risikofaktor für das Ausbleiben des Aufholwachstums identifiziert werden. So weisen Kinder, deren Mütter geraucht haben ein doppelt so hohes Risiko für eine spätere Körperlänge unterhalb der Norm auf als die Kinder von Nichtraucherinnen.

Weiterhin stellte sich in unserer Studie das Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes als ein positiver Einflussfaktor auf die spätere Körperlänge dar. Die Mütter der jetzt kleinwüchsigen Kinder waren zur Geburt im Durchschnitt 2,5 Jahre jünger als die Mütter, deren Kinder ein Aufholwachstum zeigen, was einen signifikanten Unterschied darstellt.

Eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt könnte sein, dass die Mütter, welche während der Schwangerschaft geraucht haben im Durchschnitt jünger sind als die Nichtraucherinnen und dass der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, wie oben beschrieben, einen Risikofaktor für ein ausbleibendes Aufholwachstum darstellt.

Auch ist es von Bedeutung, ob zur Geburt eine symmetrische oder eine asymmetrische Wachstumsretardierung vorlag. In der Literatur ist beschrieben, dass symmetrisch retardierte Kinder weniger postnatales Aufholwachstum zeigen als asymmetrisch Retardierte^{90, 91}.

In unserem Kollektiv ist der Anteil der Kinder mit Aufholwachstum bei den asymmetrisch Retardierten mit 73,3 % auch deutlich höher als bei den symmetrisch retardierten Kindern mit 57,1 %, was die gefundenen Literaturangaben bestätigt. Es ergibt sich in unserer Studie ein 1,6-fach höheres Risiko für die ehemals symmetrisch retardierten Kinder kleinwüchsig zu bleiben. Somit stellt eine zur Geburt bestehende symmetrische Wachstumsretardierung auch in unserer Untersuchung einen Risikofaktor für das Ausbleiben des Aufholwachstums dar.

Dieser Verlauf ist dadurch zu erklären, dass bei den symmetrisch wachstumsretardierten Kindern eine intrinsische Störung in einer frühen Phase der Schwangerschaft die Ursache darstellt, in welcher das Wachstum ausschließlich auf Zellproliferation beruht und diese Kinder somit eine geringere Zellzahl als zeitgerecht entwickelte Feten besitzen. Die asymmetrische Wachstumsretardierung ist hingegen durch eine extrinsische Störung im letzten Trimenon bedingt, wobei die Wachstumspotenz des Feten prinzipiell normal ist^{90, 91, 95}.

30 von 33 Kindern mit einer aktuellen Größe $\leq -2,0$ SDS stellten sich im Rahmen der angebotenen Untersuchung in der Universitäts-Kinderklinik Jena vor. Der sehr gute Rücklauf in diesem Teilkollektiv von 90,9 % bestätigt aus unserer Sicht den Eindruck, dass in mit einem „Kleinwuchs“ konfrontierten Familien ein gewisser Leidensdruck existiert.

Aus heutiger Sicht muss eine so ungünstige Wachstumsprognose eine weitere Diagnostik nach sich ziehen, zum einen um die Verdachtsdiagnose Kleinwuchs zu bestätigen bzw. auszuschließen und zum anderen, um gegebenenfalls den Zeitpunkt für einen therapeutischen Ansatz nicht zu verpassen.

In der Literatur ist zahlreich beschrieben, dass ehemalige SGA-Kinder ohne entsprechendes Aufholwachstum einen kleineren Kopfumfang sowie ein erhöhtes Risiko für eine eingeschränkte intellektuelle Leistungsfähigkeit haben ^{54, 56, 90}.

Diese Folgen einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit einem persistierenden Kleinwuchs wurden allerdings in dieser Arbeit nicht untersucht. Sie stellen jedoch sicherlich einen interessanten Ansatz nachfolgender Studien dar.

Bei der Größenmessung im (kinder-) ärztlichen Alltag kann eine sorgfältige Interpretation der ermittelten Werte wesentliche Informationen vermitteln.

Der erste Schritt ist die vergleichende Einordnung in entsprechende Normkurven, welche auf einen Blick die Einstufung des Kindes in die drei möglichen Kategorien (auffällig groß – normal – auffällig klein) ermöglicht. Der zweite Schritt ist das Anlegen einer individuellen Wachstumskurve, wobei einige wenige Werte im Verlauf, wie sie im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen üblich sind, eine verlässliche Aussage darüber ermöglichen, ob das Kind einen normalen Wachstumsverlauf zeigt. Dabei ist davon auszugehen, dass das gesunde Kind mit einer typischen Kurve und altersgerechter Knochenreifung entlang seiner Perzentile wächst. Auf diese Weise ist zusätzlich bei normalem Kurvenverlauf eine gute Schätzung der zu erwartenden Endgröße möglich. Als letzten Schritt kann man mit Hilfe der Zielgröße nach Molinari das „genetische Potential“ des Kindes einschätzen und die erwartete Endgröße in einen sinnvollen Kontext stellen.

Die volle Ausschöpfung des Potentials einer leicht und reproduzierbar durchführbaren, nicht invasiven Untersuchung ermöglicht so dem niedergelassenen Arzt, die kleine Zahl wirklich auffälliger Kinder herauszufiltern und nur für diese weitere Untersuchungen, wie in dieser Arbeit, einzuleiten.

In unserer Untersuchung war das Knochenalter im Durchschnitt um 1,5 Jahre retardiert. In der Literatur ist ebenfalls beschrieben, dass kleinwüchsige SGA-geborene Kinder ein um 18 Monate retardiertes Knochenalter zeigen. Es wird beschrieben, dass es im Alter von 8-12 Jahren zum spontanen Aufholen der Knochenreifung kommt, bei welchem jedoch in der Regel kein entsprechender Zugewinn an Körpergröße zu beobachten ist ⁹⁵.

Dies bedeutet, dass die Endgrößenprognose trotz einer Retardierung des Knochenalters schlecht ist und folglich das Knochenalter bei einer möglichen Therapieentscheidung bei diesen Kindern keine Rolle spielen sollte ⁹⁵.

Bei der Untersuchung wurden bei den Kindern die Wachstums- sowie Schilddrüsenhormonparameter überprüft. Als Wachstumshormonparameter wurden die Konzentrationen für IGF-I und IGFBP-3 bestimmt, da diese nicht den pulsatilen Schwankungen des STH unterliegen.

Im Durchschnitt lagen die Werte im Normbereich. 4 Kinder zeigten erniedrigte Werte für IGF-1 und/oder IGFBP-3, woraufhin Arginin- und Clonidintests durchgeführt wurden. Ein Kind zeigte dabei einen unzureichenden Hormonanstieg in einem der STH-Stimulationstests, was am ehesten auf die pulsatilen Schwankungen der Hormonausschüttung zurückzuführen ist. Dies bestätigt auch die in der Literatur vertretene These, dass nur die mangelhafte Stimulierbarkeit in mindestens zwei Tests den Hormonmangel sichert ^{32, 70, 97}. Demzufolge konnte bei keinem Kind ein Wachstumshormonmangel als Ursache des Kleinwuchses diagnostiziert werden. Die Bestimmung der IGF-I- und IGFBP-3-Spiegel ist daher auch nach den vorliegenden Ergebnissen die für die „Alltagsroutine“ zu empfehlende Methode. Belastungstests sollten – nicht zuletzt aus Gründen der Kosteneinsparung – speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben.

Bei dem Verdacht auf eine neurosekretorische Dysfunktion bietet sich die Durchführung eines STH-Nachtprofils mit einer Bestimmung des endogenen Hormonspiegels im Intervall von 20 Minuten an ^{69, 71, 72}. In unserer Untersuchung konnte bei keinem Kind eine neurosekretorische Dysfunktion als Ursache der Wachstumsretardierung gesichert werden.

Hauptkriterium für die Zuordnung zum Begriff „Primordialer Kleinwuchs“ ist ein bereits intrauterin beziehungsweise bei der Geburt vorhandener Kleinwuchs, der im Rahmen der weiteren Entwicklung persistiert. Ätiologisch handelt es sich um eine uneinheitliche Gruppe. Kinder mit familiärem bzw. genetisch determiniertem Kleinwuchs finden sich neben sporadischen Fällen mit oft ungeklärt bleibender Ursache.

Ein Ausschlusskriterium in unserer Studie war eine Körperlänge der Mutter unter 145 cm, um einen extremen familiären Kleinwuchs auszuschließen. In unserem Kollektiv konnten 4 Kinder identifiziert werden, bei welchen neben der primordialen auch eine familiäre Kleinwachskomponente, von welcher man ab einer Körpergröße der Mutter unter 151 cm oder des Vaters von weniger als 162 cm oder einer TH unter -2,0 SDS spricht, besteht. Bei allen 4 Kindern ist jeweils nur ein Elternteil zu klein, wodurch die genetisch determinierte Zielgröße bei allen 4 Kindern über -2,0 SDS, und somit im Normbereich liegt. Infolgedessen ist der Kleinwuchs dieser Kinder nicht allein durch die Kleinheit der Eltern erklärbar.

Die bei 4 Kindern aufgrund pathologischer Schilddrüsenhormonparameter im Blut und der daraufhin veranlassten und ebenfalls pathologischen TRH-Tests diagnostizierte latente Hypothyreose wurde mit L-Thyroxin behandelt. Von dieser Therapie profitierte nur ein Kind, bei welchem ein positiver Wachstumsverlauf verzeichnet werden konnte. Die anderen 3 Kinder zeigten keinen Zugewinn an Körperlänge. In unserer Untersuchung zeigt sich dementsprechend mit Ausnahme dieser einen Patientin nur ein marginaler Einfluss der latenten Hypothyreose auf den weiteren Wachstumsverlauf, was allgemein bekannt ist. Damit ist davon auszugehen, dass die latente Hypothyreose keine Relevanz für das ungenügende Längen- bzw. ausbleibende Aufholwachstum hatte.

Auf der Suche nach einer Therapie des unzureichenden beziehungsweise ausbleibenden Aufholwachstums wurden in den vergangenen Jahren etliche Studien mit SGA-Kindern durchgeführt^{9, 11, 13, 15, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 43, 44, 68}. Sie alle konnten für die Behandlung mit Wachstumshormon, wie bereits für andere Erkrankungen mit Kleinwuchs und normalen STH-Spiegeln (Ullrich-Turner-Syndrom, Niereninsuffizienz), auch in diesem Kollektiv einen dosisabhängigen wachstumsfördernden Effekt beweisen. De Zegher und Mitarbeiter führten eine multizentrische europäische Therapiestudie mit kontinuierlicher Wachstumshormonbehandlung kleinwüchsiger SGA-Kinder über einen Zeitraum von 6 Jahren durch: Während der Körperlängen-SDS der unbehandelten Kontrollgruppe über 3 Jahre unverändert blieb, zeigte sich in der niedrig dosierten Gruppe (0,033 mg/kg/d) ein Größenzuwachs von 2,0 SD und in der Hochdosisgruppe (0,067 mg/kg/d) sogar ein Zuwachs von 2,7 SD²¹.

Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren keine ausgeprägteren unerwünschten Wirkungen, so dass die Wachstumshormontherapie als sicher gilt^{9, 12, 22, 26, 43}.

So konnte auch in unserem Kollektiv der 8 wachstumshormonbehandelten SGA-Kinder eine Wiederannäherung der Körperlängen an die Norm festgestellt werden. Dies zeigt sich eindrucksvoll bei der Betrachtung der mittleren Körperlänge dieser 8 Patienten, welche zu Beginn der Therapie bei -3,34 SDS, nach 12 Monaten schon bei -2,39 SDS und nach 24 Monaten sogar bei -1,69 lag.

Es gibt jedoch einzelne Kinder, bei welchen nur ein sehr geringer Größenzuwachs zu verzeichnen ist. Dieses eher schlechte Ansprechen kann verschiedene Ursachen, wie zum Beispiel falsche Spritztechnik, Endorganresistenz, Non-Compliance u. a., haben ⁹⁵.

Aufgrund der geringen Anzahl behandelter Kinder, konnte keine getrennte Auswertung zwischen hoch dosierter und niedrig dosierter Wachstumshormontherapie gemacht werden.

Die Therapie wurde in allen Fällen sehr gut toleriert und es konnten keine unerwünschten Wirkungen festgestellt werden.

4 der 112 Kinder – dies entspricht 3,6 % – wiesen ein Syndrom auf.

In einer Arbeit von Wollmann wird beschrieben, dass bis zu 40 % aller Kinder mit einer chromosomalen Störung eine intrauterine Wachstumsretardierung aufweisen und umgekehrt das Risiko für größere kongenitale Malformationen bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung auf ca. 8 % erhöht ist ⁹⁰.

Warum im Rahmen dieser Studie letztlich nur bei 4 Kindern ein syndromales Geschehen als Ursache der Wachstumsretardierung gefunden wurde, kann im Rahmen der abschließenden Diskussion lediglich vermutet werden. In unserem Kollektiv der 112 Neugeborenen mit einer schweren intrauterinen Wachstumsretardierung ist nach oben genannter Literatur von etwa 9 Kindern mit einem Syndrom auszugehen. Allerdings dürften sich diese Kinder mit einem schwerwiegenderen genetischen Defekt wegen der regelhaft damit verbundenen gesundheitlichen Beeinträchtigung in intensiver ärztlicher Überwachung befinden. Unter diesem Gesichtspunkt ist möglicherweise die Bereitschaft der stets mitbetroffenen Eltern gering, sich im Rahmen einer solchen Studie zu engagieren.

7. Schlussfolgerungen

Aus der vorliegenden Arbeit über den Wachstumsverlauf von primordial kleinwüchsigen Kindern ergeben sich die folgenden Schlussfolgerungen:

- 10,5 % aller lebendgeborenen Kinder zwischen 1992 und 2002 entsprechen unseren Kriterien für eine SGA-Geburt.
- Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigt sich eine abnehmende Häufigkeit der SGA-Kinder bezogen auf alle Geburten.
- Das Geschlecht stellt keinen Risikofaktor für das Auftreten eines SGA-Syndroms dar. Jedoch zeigt sich eine Dominanz der weiblichen Neugeborenen unter den stark retardierten SGA-Kindern, was eventuell auf eine höhere Sterblichkeit männlicher Neugeborener zurückzuführen ist.
- Eine intrauterine Wachstumsretardierung ist mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit verbunden.
- Es besteht ein negativer Einfluss des Zigarettenkonsums während der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht und auf die Geburtslänge.
- Vergleicht man die Neugeborenen von rauchenden mit denen von nicht rauchenden Müttern, so zeigen sich signifikant niedrigere Geburtsgewichte und Geburtslängen bei den Kindern von Raucherinnen. Die rauchenden Mütter sind im Durchschnitt jünger und haben eine geringere Körperlänge als Mütter, welche den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft verneinten.
- Die Körpergröße der Mutter wirkt sich positiv auf die Länge und das Gewicht des Kindes zur Geburt aus, während ein höheres Lebensalter der Mutter einen negativen Einfluss auf das Geburtsgewicht hat.
- 30,6 % der ehemals stark wachstumsretardierten SGA-Kinder zeigen kein Aufholwachstum und liegen mit ihrer Körperlänge $\leq -2,0$ SDS.
- Das eventuell vorhandene Gewichtsdefizit zur Geburt haben alle Kinder aufgeholt. 12,0 % dieser Kinder haben sogar ein Übergewicht bzw. eine Adipositas entwickelt.
- Die Geburtslänge und die genetisch determinierte Zielgröße haben einen positiven Einfluss auf die spätere Körperlänge.
- Bei dem Vergleich der kleinwüchsigen Kinder mit den Kindern, welche ein Aufholwachstum aufweisen, zeigen sich signifikant niedrigere Geburtslängen und niedrigere genetische Zielgrößen bei den kleinwüchsigen Kindern.

- SGA-Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, haben ein doppelt so hohes Risiko kleinwüchsig zu bleiben als Kinder von Nichtraucherinnen.
- Zur Geburt symmetrisch retardierte SGA-Kinder besitzen ein 1,6-fach höheres Risiko für das Ausbleiben des Aufholwachstums als ehemals asymmetrisch retardierte Kinder.
- Primordial kleinwüchsige Kinder zeigen im Durchschnitt ein um 1,5 Jahre retardiertes Knochenalter.
- Ein Wachstumshormonmangel oder eine neurosekretorische Dysfunktion konnte bei allen untersuchten primordial kleinwüchsigen Kindern ausgeschlossen werden.
- Es konnten keine chronischen internistischen Erkrankungen festgestellt werden, welche einen Kleinwuchs erklären könnten.
- Eine Wachstumshormontherapie wirkt sich positiv auf die Körperlänge aus, beeinflusst das Körpergewicht kaum und zeigte keine unerwünschten Wirkungen.
- Die bei 4 primordial kleinwüchsigen Kindern zusätzlich diagnostizierte und therapierte latente Hypothyreose hat nur einen marginalen Einfluss auf den weiteren Wachstumsverlauf.
- SGA-Kinder bedürfen einer sorgfältigen Überwachung. Eine spezielle Einrichtung ist jedoch bei exakter Interpretation der im Rahmen der kinderärztlichen Vorsorge erhobenen Befunde nicht erforderlich.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Abel EL, Prenatal effects of alcohol. *Drug Alcohol Depend.*, 1984. 14(1): p. 1-10.
2. Ananth CV, Balasubramanian B, Demissie K, Kinzler WL, Small-for-Gestational-Age Births in the United States. *Epidemiology*, 2004. 15(1): p. 25-35.
3. Ayuk J, Sheppard MC, Growth hormone and its disorders. *Postgrad. Med. J.*, 2006. 82: p. 24-30.
4. Balcazar H, Haas JD, Retarded fetal growth patterns and early neonatal mortality in a Mexico City population. *Bull Pan Am Health Organ.*, 1991. 25(1): p. 55-63.
5. Barker D, The Long-Term Outcome of Retarded Fetal Growth. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1997. 40(4): p. 853-863.
6. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF, Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*, 2005. 90(1): p. F53-59.
7. Bernstein PS, Divon M, Etiologies of Fetal Growth Restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1997. 40(4): p. 723-729.
8. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Wasniewska M, Bozzola M, Tato L, The risk of diabetes mellitus in children born small for gestational age and treated with recombinant growth hormone. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2005. 18(1): p. 63-67.
9. Butenandt O, Lang G, Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1997. 10(3): p. 275-282.
10. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, Bottoms S, McNellis D, Roberts JM, Low-Dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Women at High Risk. *N Engl J Med*, 1998. 338(11): p. 701-705.
11. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994. 78(6): p. 1454-1460.
12. Chaussain JL, Carel JC, Growth hormone treatment of children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Arch Pediatr.*, 1998. 5(Suppl 4): p. 345-347.

13. Chaussain JL, Colle M, Landier F, Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl.*, 1994. 399: p. 74-75.
14. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P, Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.*, 2006. 65(Suppl. 3): p. 153-159.
15. Dahlgren J, Albertsson-Wikland K, Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Pediatric Research*, 2005. 57(2): p. 216-222.
16. Dayal AA, Small for gestation and growth hormone therapy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2006. 73(1): p. 73-78.
17. De Farias Aragao VM, Barbieri MA, Moura DS, Augusto A, Bettiol H, Ribeiro VS, Risk Factors for Intrauterine Growth Restriction: A Comparison between Two Brazilian Cities. *Pediatric Research*, 2005. 57(5): p. 674-679.
18. De Gruyter W, Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. 1997: Wörterbuch-Redaktion des Verlages unter Leitung von H. Hildebrandt.
19. De Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, Keizer-Schrama SM, Drop SL, Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol*, 1994. 41(5): p. 621-630.
20. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, Butenandt O, Chaussain JL, Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.*, 1996. 417: p. 27-31.
21. De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Löfström A, Jonsson B, Rosenfeld RG, Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin. Endocrinol. & Metabol.*, 2000. 85(8): p. 2816-2821
22. De Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K, Jonsson B, Lofstrom A, Chaussain JL, Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr Suppl.*, 1997. 423: p. 207-212.

23. De Zegher F, Du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld R, Early, Discontinuous, High Dose Growth Hormone Treatment to Normalize Height and Weight of Short Children Born Small for Gestational Age: Results Over 6 Years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999. 84(5): p. 1558-1561.
24. De Zegher F, Francois I, Van Helvoirt M, Van Den Berghe G, Small as Fetus and Short as Child: From Endogenous to Exogenous Growth Hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997. 82(7): p. 2021-2026.
25. De Zegher F, Hokken-Koelega A, Growth Hormone Therapy for Children Born Small for Gestational Age: Height Gain Is Less Dose Dependent Over the Long Term Than Over the Short Term. *Pediatrics*, 2005. 115(4): p. e458-462.
26. De Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breyssem L, Lofstrom A, Jonsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG, High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996. 81(5): p. 1887-1892.
27. Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B, Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989. 68(1): p. 232-234.
28. Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Östergren PO, Sjöberg NO, Marsal K, Does Passive Smoking in Early Pregnancy Increase the Risk of Small-for-Gestational-Age Infants? *Am J Public Health.*, 1998. 88(10): p. 1523-1527.
29. Eide MG, Oyen N, Skjaerven R, Nilsen ST, Bjerkedal T, Tell GS, Size at Birth and Gestational Age as Predictors of Adult Height and Weight. *Epidemiology*, 2005. 16(2): p. 175-181.
30. Evian-Brion D, Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.*, 1994. 42(4-5): p. 207-214.
31. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P, Short Children Born Small for Gestational Age and Treated with Growth Hormone for Three Years Have an Important Catch-Down Five Years after Discontinuation of Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004. 89(3): p. 1234-1239.

32. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F, Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996. 81(9): p. 3323-3327.
33. Gluckman PD, Harding JE, The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Hormone Research*, 1997. 48(Suppl 1): p. 11-16.
34. Hamm W, Göhring UJ, Günther M, Kribs A, Neuhaus W, Roth B, Bolte A, Geburtshilfliche Prognosefaktoren bei Frühgeborenen sehr niedrigen Geburtsgewichts (≤ 1500 Gramm) hinsichtlich Überlebensraten und frühkindlicher Entwicklung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 1995. 55: p. 150-155
35. Hauffa BP, Die Wertigkeit der Spontansekretionsanalyse des Wachstumshormons zur Diagnostik des partiellen Wachstumshormonmangels. 1997: Verlag Dokument + Bild. 1-11.
36. Heinrich UE, Intrauterine growth retardation and familial short stature. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992. 6(3): p. 589-601.
37. Henriksen T, Clausen T, The fetal origins hypothesis: placental insufficiency and inheritance versus maternal malnutrition in well-nourished populations. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. 81(2): p. 112-114.
38. Hesse V, Voigt M, Salzler A, Steinberg S, Friese K, Keller E, Gausche R, Eisele R, Alterations in height, weight, and body mass index of newborns, children, and young adults in eastern Germany after German reunification. *J Pediatr.*, 2003. 142 (3): p. 259-262.
39. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Hartog HD, Keizer-Schrama SM, Drop SL, Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatric Research*, 1995. 38(2): p. 267-271.
40. Hokken-Koelega AC, De Waal WJ, Sas TC, Van Pareren Y, Arends NJ, Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment. *J Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2004. 17(Suppl. 3): p. 463-469.
41. Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpaa M, Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2002. 156(2): p. 179-187.
42. Imperiale TF, Petruilis AS, A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA*, 1991. 266(2): p. 260-264.

43. Job JC, Chaussain JL, Job B, Ducret JP, Maes M, Olivier M, Ponte C, Rochiccioli P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Chatelain P, Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatric Research*, 1996. 39(2): p. 354-359.
44. Johnston LB, Savage MO, Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child*, 2004. 89(8): p. 740-744.
45. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatric Research*, 1995. 38: p. 733-739.
46. Klockenbusch W, Rath W, Prävention der Präeklampsie mit Acetylsalicylsäure - eine kritische Analyse. *Z Geburtsh Neonatol*, 2002. 206: p. 125-130.
47. Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P, Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child*, 1994. 71(6): p. 490-496.
48. Lawrence C, Fryer JG, Karlberg P, Niklasson A, Ericson A, Modelling of reference values for size at birth. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 1989. 350: p. 55-69.
49. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*, 2003. 111(6): p. 1253-1261.
50. Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR, Persistent Short Stature, Other Potential Outcomes, and the Effect of Growth Hormone Treatment in Children Who Are Born Small for Gestational Age. *Pediatrics*, 2003. 112(1): p. 150-162.
51. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M, A Meta-Analysis of Low Dose Aspirin for the Prevention of Intrauterine Growth Retardation. *Obstet Gynecol Survey*, 1997. 52(11): p. 670-671.
52. Levy-Marchal C, Jaquet D, Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatric Diabetes*, 2004. 5(3): p. 147-153.
53. Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, Derrick EJ, Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol.*, 1992. 167(6): p. 1499-1505.
54. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T, Intellectual and Psychological Performance in Males Born Small for Gestational Age With and Without Catch-Up Growth. *Pediatric Research*, 2001. 50(1): p. 91-96.

- 55.Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J, Length and Body Mass Index at Birth and Target Height Influences on Patterns of Postnatal Growth in Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics*, 1998. 102(6): p. 72-78.
- 56.Markestad T, Vik T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Skjaerven R, Jacobsen G, Hoffman HJ, Bakketeig LS, Small-for-gestational-age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.*, 1997. 165: p. 93-101.
- 57.Mongelli M, Gardosi J, Fetal growth. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2000. 12: p. 111-115.
- 58.Msall ME, Buck GM, Rogers BT, Duffy LC, Mallen SR, Catanzaro NL, Predictors of Mortality, Morbidity, and Disability in a Cohort of Infants \leq 28 Weeks' Gestation. *Clinical Pediatrics*, 1993. p. 521-527
- 59.Neerhof MG, Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.*, 1995. 22(2): p. 375-385.
- 60.Noeker M, Neurokognitive und psychosoziale Entwicklung bei SGA im Kontext der Indikation zur Wachstumshormontherapie. *Klin Pädiatr*, 2005. 216: p. 1-11.
- 61.Nordentoft M, Lou HC, Hansen D, Nim J, Pryds O, Rubin P, Hemmingsen R, Intrauterine Growth Retardation and Premature Delivery: The Influence of Maternal Smoking and Psychosocial Factors. *Am J Public Health.*, 1996. 86(3): p. 347-354.
- 62.Omar A, Pinchas C, Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in Children Born Small for Gestational Age: Implication for Growth Hormone Therapy. *Hormone Research*, 2003. 60(suppl 3): p. 115-123.
- 63.Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS, The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol*, 1995. 85(3): p. 452-456.
- 64.Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson D, Seidman D, Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *Pediatrics*, 2001. 138(1): p. 87-91.
- 65.Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK, Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management. *Am Fam Physician.*, 1998. 58(2): p. 453-467.
- 66.Pena-Almazan S, Buchlis J, Miller S, Shine B, MacGillivray M, Linear Growth Characteristics of Congenitally GH-Deficient Infants from Birth to One Year of Age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001. 86(12): p. 5691-5694.

67. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC, The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet*, 1999. 36(11): p. 837-842.
68. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson-Wikland K, Reiter EO, Wilton P, Price DA, Prediction of Response to Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age: Analysis of Data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003. 88(1): p. 125-131.
69. Rochiccioli P, Dechaux E, Tauber MT, Pienkowski C, Tiberge M, Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction. *Hormone Research*, 1990. 33(Suppl 4): p. 97-101.
70. Rochiccioli P, Pienkowski C, Tauber MT, Ubaldi F, Enjaume C, Association of pharmacological tests and study of 24-hour growth hormone secretion in the investigation of growth retardation in children: analysis of 257 cases. *Hormone Research*, 1991. 35(2): p. 70-75.
71. Rose SR, Municchi G, Six-hour and four-hour nocturnal sampling for growth hormone. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1999. 12(2): p. 167-173.
72. Saggese G, Cesaretti G, Carlotti C, Cioni C, Bracaloni C, The evaluation of 24-hour spontaneous GH secretion in short children: relationship between mean concentration and pulsatile parameters. *J. Pediatr. Endocrinol.*, 1993. 6(2): p. 143-152.
73. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, Depp R, Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women. *N Engl J Med*, 1993. 329(17): p. 1213-1218.
74. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z, Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.*, 2001. 11(3): p. 137-165.
75. Stolecke H, *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 1992: Springer - Verlag. 419-485.
76. Strauss RS, Dietz WH, Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *The Journal of Pediatrics*, 1997. 130(1): p. 95-102.

77. Strauss RS, Dietz WH, Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr.*, 1998. 133(1): p. 67-72.
78. Tan TYT, Yeo GSH, Intrauterine growth restriction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2005. 17: p. 135-142.
79. Tanner JM, Growth regulation and the genetics of growth. *Arch Dis Child*, 1970. 45: p. 755
80. Ural S, Nagey D, Preventing Intrauterine Growth Retardation with Aspirin: Does It Work? *Birth*, 1998. 25(1): p. 54-55.
81. Vandenbosche RC, Kirchner JT, Intrauterine Growth Retardation. *Am Fam Physician.*, 1998. 58(6): p. 1384-1394.
82. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C, Smallness for Gestational Age Is Associated with Persistent Change in Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and the Ratio of IGF-I/IGF-Binding Protein-3 in Adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005. 90(10): p. 5672-5676.
83. Viggedal G, Lundälv E, Carlsson G, Kjellmer I, Neuropsychological follow-up into young adulthood of term infants born small for gestational age. *Med Sci Monit*, 2004. 10(1): p. CR8-CR16.
84. Vilser C, Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter - Ursachen und therapeutische Möglichkeiten. *Ärzteblatt Thüringen*, 2002. 13(9): p. 549-551.
85. Voigt M, Friese K, Schneider KTM, Jorch G, Hesse V, Kurzmitteilung zu den Perzentilenwerten für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 2002. 62: p 274-276.
86. Voigt M, Schneider KTM, Jahrich G, Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 1996. 56: p 550-558.
87. Voigt M, Schneider KTM, Stillger R, Steinburg SP, Fusch C, Hesse V, Analyse des Neugeborenenkollektives der Jahre 1995 - 1997 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 2005. 65: p. 474-481.
88. Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Short stature at school entry – an index of social deprivation? (The Wessex Growth Study). *J Trop Pediatr.*, 1997. 43(5): p. 297-303

89. Wit JW, Rekiers-Mombarg L, Final height Gain by GH Therapy in Children with idiopathic Short Stature is Dose Dependent. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002. 87(2): p. 604-611.
90. Wollmann HA, Intrauterine Wachstumsretardierung. Monatsschrift Kinderheilkunde, 1998. 146: p. 714-726.
91. Wollmann HA, Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. Hormone Research, 1998. 49(suppl 2): p. 1-6.
92. Wollmann HA, Zu klein bei Geburt (SGA). Monatsschrift Kinderheilkunde, 2004. 152: p. 528-535.
93. Wollmann HA, Ranke MB, Perinatale Endokrinologie - Normale Entwicklung und Störungen der hormonellen Regulation vor und nach der Geburt. 2002: Edition J & J im Palatium Verlag. 1-19.
94. Yunis KA, Beydoun H, Tamin H, Nassif Y, Khogali M, Risk Factors for Term or Near-Term Fetal Growth Restriction in the Absence of Maternal Complications. American J Perinatology, 2004. 21(4): p. 227-234.
95. Zabransky S, Behandlung kleinwüchsiger SGA- Kinder mit Wachstumshormon. Pädiatrie Hautnah, 2005. 5: p. 260-265.
96. Zabransky S (Hrsg.), SGA-Syndrom - Definition, Ursachen, Folgen [1. interdisziplinärer Workshop der SGA-Syndrom Arbeitsgruppe]. 2003: Jonas Verlag für Kunst und Literatur GmbH.
97. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A, Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990. 71(4): p. 932-936.
98. Ziegler R, Endokrinologie - Grundlagen Klinik Praxis. 1997: Gustav FISCHER Verlag. 105-131.

9. Anhang

Lebenslauf

Name:	Staps	
Vorname:	Susann	
Geburtsdatum:	17.04.1983	
Geburtsort:	Gera	
Bildung:	1989-1993	16. Staatl. Grundschule Mittelpölnitz
	1993-2001	Orlatal-Gymnasium in Neustadt an der Orla
	2001	Abitur
	Seit 2001	Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
	2003	Ärztliche Vorprüfung
	zurzeit	Praktisches Jahr
Famulaturen:	01.03.2004 - 31.03.2004:	Praxis Dr. med. R. Müller, FA für Allgemeinmedizin in Triptis
	25.08.2004 - 25.09.2004:	Praxis Dr. med. A. Wagner, FÄ für Kinder- und Jugendmedizin in Hermsdorf
	08.09.2005 - 08.10.2005:	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Abteilung Geburtshilfe
	27.02.2006 - 26.03.2006:	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Jena, 03.11.2006

Susann Staps

Danksagung

Ich danke

- Frau OÄ Dr. med. C. Vilser

.....für die Überlassung dieses Themas, die freundliche Betreuung und die Korrektur des Manuskriptes.

- Herrn Professor Dr. med. E. Schleußner

.....für seine große Hilfsbereitschaft, die vielen wertvollen Anregungen und die Genehmigung, die Daten aus der Universitäts-Frauenklinik Jena für die Doktorarbeit zu verwenden.

- Herrn Dr. Michels

.....für die hervorragende Unterstützung bei der Datenerhebung in der Universitäts-Frauenklinik Jena.

- Herrn Professor Dr. med. W. Groß und Herrn Dr. med. Stößer

.....für die freundliche Kooperation und die Genehmigung, die Daten aus der Frauenklinik Gera für die vorliegende Promotionsarbeit zu verwenden.

- meinen Eltern und meinem Bruder

.....für ihre Liebe, mit der sie mich mein ganzes Leben begleitet haben und es heute tun.

- Nadine und Katharina

.....für manch' nützlichen Rat bei der Erstellung dieser Dissertation.

- und natürlich Heiko

.....für seine Liebe und Geduld.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: OÄ Dr. med. C. Vilser
Prof. Dr. med. E. Schleußner

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 03.11.2006

Susann Staps